



Association entre l'insuffisance en vitamine D et la présence d'une infection chez les patients cirrhotiques hospitalisés

Marie Hoza Tonohouan

► To cite this version:

Marie Hoza Tonohouan. Association entre l'insuffisance en vitamine D et la présence d'une infection chez les patients cirrhotiques hospitalisés. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01069298

HAL Id: dumas-01069298

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01069298>

Submitted on 29 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

**Association entre l'insuffisance en vitamine D et la présence
d'une infection chez les patients cirrhotiques hospitalisés**

THESE

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine de Nice

Le 14 Juin 2013

Par

Marie Hoza TONOHOUAN

Née le 6 Mars 1985 à Nîmes

Pour obtenir le titre de Docteur en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Discipline : Hépatogastro-entérologie.

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Albert TRAN Président du Jury

Monsieur le Professeur Xavier HÉBUTERNE Assesseur

Monsieur le Professeur Stéphane SCHNEIDER Assesseur

Madame le Docteur Patricia FERRARI Assesseur

Monsieur le Docteur Rodolphe ANTY Directeur de Thèse

UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

Liste des professeurs au **1er mars 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Assesseurs

M. BAQUÉ Patrick
M. BOILEAU Pascal
M. HEBUTERNE Xavier
M. LEVRAUT Jacques

Conservateur de la bibliothèque

M. SCALABRE Grégory

Chef des services administratifs

Mme HIZEBRY Valérie

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DAR COURT Guy
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FREYCHET Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HARTER Michel
M. INGLES AKIS Jean-André

M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAPALUS Philippe
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. SCHNEIDER Maurice
M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
M. EMILIOZZI Roméo
M. GASTAUD Marcel
M. GIRARD-PIPAU Fernand
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIREE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53-01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GERARD Jean-Pierre	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HEBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme	LEBRETON Elisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	ORTONNE Jean-Paul	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BERARD Etienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIME Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastroentérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUE Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
Mme	BLANC-PEDETOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOUTTE Patrick	Pédiatrie (54.01)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie Plastique (50.04)
M.	FERRARI Emile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUERIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PRADIER Christian	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie – virologie (45.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
M.	GIUDICELLI Jean	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	MAGNE Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	MAGNIE Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et Mycologie (45.02)
Mlle	PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	DIOMANDE Mohenou Isidore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale
Mme.	KLEEFIELD Sharon	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	MAGNE Jacques	Biophysique
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Remerciements

Aux membres du Jury,

A Monsieur le Professeur Albert Tran,

C'est un immense honneur que vous me faites de présider ma thèse. Dès les premiers jours de mon internat, vous m'avez inculqué la rigueur. Votre vision de la médecine me suivra et me servira, tout le long de mon exercice.

A Monsieur le Professeur Hébuterne,

Votre disponibilité n'a d'égale que votre amour pour votre métier et les patients. Vous nous montrez perpétuellement l'exemple à suivre. Votre façon d'exercer la médecine suscite en chacune d'entre nous une grande admiration. Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury.

A Monsieur le Professeur Stéphane Schneider,

Tes connaissances sans fond contrastent avec ta capacité à faire des blagues. A tes côtés on se donne à fond dans le travail pour ne pas te décevoir, on gagne en autonomie tout en sachant que tu seras toujours là et on sait qu'après la tempête, arrivera toujours un moment de rigolade. Je suis très heureuse que tu sièges à mon jury de thèse.

A Madame le Docteur Patricia Ferrari,

Je défie quiconque de ne pas se passionner pour la vitamine D à votre contact. Travailler avec vous est extrêmement enrichissant. Sortir de ma discipline pour aller vers les horizons de l'hormonologie fut un plaisir. Je suis honorée que vous siégiez à ce jury.

A Monsieur le Docteur Rodolphe Anty,

Tu es mon premier Chef et le courant est passé immédiatement. Tu détiens un savoir médical impressionnant que tu mets tous les jours au service de tes patients. Rien ne t'échappe. J'ai un immense respect pour le médecin et la personne que tu es.

A mes aînés,

A Abakar Abakar-Mahamat, cela fait peu de temps que l'on travaille ensemble mais déjà je constate ta passion pour la cancérologie. Travailler à tes côtés est un réel plaisir.

A Kamel Arab, toujours disponible, opérationnel, de bonne humeur... merci Kamel.

A Ludovic Evesque, l'exemple même du professionnalisme couplé à l'humour. Il est très agréable de travailler avec toi.

A Jérôme Filippi, «mon coach».... merci d'avoir été là pour certains moments pas faciles. Epicurien, tu nous apprends à dédramatiser et à positiver. Merci pour tout ce que tu m'as appris : endoscopie, mici ...

A Eve Gelsi, tu sais te montrer disponible que ce soit sur le plan professionnel et personnel. Merci pour la rigueur que tu nous inculques.

A Marie-Lyse Montoya, patience, gentillesse, écoute et douceur qui font de toi un médecin et un être sans égal.

A Thierry Piche, tu sais apporter cet amour pour l'écriture scientifique. Tu fais prendre à notre internat une autre dimension.

A Geoffroy Vanbiervliet, Tu fais preuve d'une rigueur sans égal. Je te remercie pour la confiance croissante que tu as manifestée à mon égard au cours de mon stage en endoscopie. J'ai pu découvrir une discipline qui me passionne et un chef que je respecte énormément.

A Jenny Vibert, notre petite Maman à toutes... tu nous as guidées, même si nous nous sommes connues peu longtemps sur l'Archet.

A Gilbert Zeanandin, mon Gigi. Ton départ m'a rempli de tristesse. J'ai beaucoup aimé travailler à tes côtés. Notre semestre ensemble a été mouvementé. Des cris, des engueulades... mes énormément de plaisir et de joie.

A Franc Soussi, que de rire dans ta salle 2. J'ai eu cet immense honneur, en plus des polypes sessiles et pédiculés, de faire la connaissance des polypes Soussi, ceux la même que personne ne voit sauf toi.

A Pierre André Bounin, quel apprentissage, l'endoscopie le matin avec toi est une aventure ; comme une boîte de chocolat, quand on l'ouvre on ne sait jamais sur quoi on va tomber...

A Gérard Fratini, et la Fratinette... tes conseils m'ont permis de gagner en dextérité.

Ainsi qu'aux spécialistes des diverses disciplines qui rendent notre médecine enrichissante : O. Perus, A. Rahili, E. Benizri, A. Aboukassem, A. Ianelli, G. Baudin, P. Chevallier, B. Goubaux, D. Tran, M. Hobeika, M.C. Saint-Paul, V. Mondain...

A mes co-internes

Daniela Agrefilo, discrète à certains moments, mais boute-en-train à d'autres. J'apprends à te connaître à l'extérieur de l'hôpital et c'est un plaisir. J'espère de tout cœur que malgré ton départ vers Monaco, nous garderons contact.

Ophélie Antunes, égale aux membres de la Gastro-entérologie Niçoise, rigoureuse, compétente mais la première à faire la fiesta. Je découvre un être bourré de qualité doté d'une grande sensibilité ...

Clémence Canivet et Dorsa Pischvaie, la nouvelle cuvée, mais déjà compétentes avec la tête sur les épaules. Aussi efficaces que radieuses.

Anne claire Frin, Papillou, être ta co-interne fut une super expérience. Esprit d'équipe, solidarité et rigolades assurées !

Laurianne De Galleani, confidente, amie, mentor... A tes côtés je ne cesserais jamais d'apprendre.

Cécile Gomercic, ténacité, rigueur, humour, compétence Et oui, tout ça réunis dans un petit bout de femme.

Léa Lombardi, ta rigueur est exemplaire. Je suis heureuse de pouvoir partager cet été tous ces moments importants de ta vie.

Delphine Ouvrier, douce et chaleureuse, j'apprécie travailler à tes côtés. Folle et rigolote tu égayes nos soirées...

Alexia Setien, petite fourmi de l'hôpital de jour, j'ai apprécié être ta co-interne... Plein de courage pour la suite de ton internat.

A mes co-internes d'autres disciplines :

Marie-Laetitia Henry de Villeneuve et Michèle Benayoun-RouscOFF, mes premières co-internes, mes premières copines de galère... maintenant amies proches. Merci pour votre soutien quotidien.

Rania Chahine, Gregory Frin, vous avez traversé le service de Gastro, je suis heureuse que vous fassiez toujours parti de ma vie aujourd'hui...

Aux équipes de soins de toutes les unités :

Toujours présents, votre aide a été plus que précieuse dans le travail mais aussi dans la vie :

Plus particulièrement à Nathalie, Laure, Angélique, Alexandra(s), Alexane, Sabrina, Madeli, Coco, Cyrielle, Anaïs, Sandrine, Christophe, Laurent, Delphine, François, Laila, Marie-Aline, Carine, Katia, Evelyne, Mathilde, Christine(s), Audrey(s), Alexia, Carole, Olivier(s), Cathy, Véronique(s), Aurore, Cécile, Séverine, Sylvie(s), Gorette, Sabino, Jérôme, Marc(s), Christelle, Philippe-Henry, Elisabeth, Marie, Annie, Claude, Marie-Pierre, Peguy, Paulette, Thierry, Arnaud, Martine, Joëlle(s), Christelle, Stéphanie, Fabienne

Aux secrétaires :

Pour leur patience et leur sympathie :

Sandrine, Florence, Roselyne, Graziella, Elodie, Christine, Christelle, Véronique, Corinne, Annie, Céline, Brigitte, Cathy.

A mes externes :

A ceux qui m'ont aidée pour les inclusions et ceux avec qui j'ai pris plaisir à travailler.

A ma famille, à mes amis

A mes parents et ma grand-mère, sans qui je ne serais rien aujourd'hui. Soutien sans faille, amour inconditionnel. Rien ne peut exprimer avec justesse ce qui nous lie. Merci ...

A Lambert et Chantal, qui veillent sur moi malgré les milliers de kilomètres qui nous séparent.

A mes Parrain et Marraine, qui depuis toujours ont joué leur rôle avec constance et amour. Votre présence aujourd'hui montre une fois de plus votre engagement.

A Patrick et Françoise, parents adoptifs à vos heures, vous avez bercé mon enfance de tendresse.

Emilie, la sœur que je n'ai jamais eue. Une partie de moi. Je t'aime. Merci d'être là et pour cette confiance que tu me portes chaque jour. Merci à **Frédéric** qui prend soin de toi.

Julien, mon filleul, mon bébé. Tu as toujours su me faire rire quand ça n'allait pas. Je suis très fière de la personne que tu es entrain de devenir.

Cloé, une des plus belles rencontres de ma vie. Toujours à mes côtés. La distance et les années n'ont pas réussi à ébranler notre amitié.

A Manu, Simon, Pierre-Damien et Marine, notre amitié prend une tournure d'autant plus importante à mes yeux. Toujours présent malgré tout...

Clément Mani, tu as supporté mes sautes d'humeur sans broncher et tu me soutiens quoi qu'il arrive. Un immense merci.

A vous petit groupe de Niçois bien sympathique, Lionel, Sophie, Charlotte, Morgane, Fred, votre accueil dans votre ville est exemplaire. Merci.

Table des matières

Introduction	1
I. La vitamine D.....	1
1) Généralités.....	1
a – Historique.....	1
b – Définitions.....	2
c – Epidémiologie.....	3
2) Techniques de dosages.....	4
3) Métabolisme.....	5
a – Source de la Vitamine D.....	5
b – Transport et métabolisme.....	6
4) Actions de la Vitamine D.....	9
a – Minéralisation osseuse.....	10
b – Immunité innée.....	10
c – Immunité spécifique.....	13
d – Mortalité.....	14
e- Autres.....	15
f- Toxicité.....	15
5) Recommandations	16
II. La cirrhose	16
1) Définition	16
2) Epidémiologie.....	17
3) Infections et cirrhose.....	17
a – Généralités.....	17
b – Les facteurs de risques connus.....	18
c – Cas particuliers.....	18
4) Immunité et cirrhose.....	21
a – Dysfonction des monocytes.....	21
b – Dysfonction des neutrophiles.....	22
c – Dysfonction des cellules natural-killer.....	22
d – Dysfonction des récepteurs Toll 2.....	22
5) Dénutrition et cirrhose.....	23
III. Cirrhose et Vitamine D.....	24
Matériels et méthodes.....	25
I. Schéma de l'étude.....	25
II. Objectifs de l'étude.....	25
III. Patients et méthodes.....	25
1) Les patients.....	25
a – Les critères d'inclusion.....	26
b – Les critères de non inclusion.....	26
2) Méthodes.....	27
a – Dosage vitamine D	27
b – Evaluation de l'état nutritionnel.....	28
IV. Analyse statistique.....	29

Résultats.....	30
1) Caractéristiques épidémiologiques générales de la population	30
2) Comparaison entre le groupe des patients infectés et non infectés	31
a – Les motifs d'hospitalisation et bactériologie	31
b – Comparaison des paramètres clinico-biologiques autres que la 25-OH vitamine D entre les deux groupes.....	32
c – La 25-OH Vitamine D	34
3) La survie	36
Discussion.....	38
Conclusion	43

Liste des figures

Figure 1: Vitamin D and the vitamin D receptor in liver pathophysiology.....	8
Figure 2: Vitamin D: modulator of the immune system.....	9
Figure 3: Figure D-livering the message: The importance of vitamin D status in chronic liver disease.....	13
Figure 4 : Répartition des sites infectieux dans notre population.....	32
Figure 5 : Taux de 25-OH vitamine D dans le groupe infectés et non infectés.....	34
Figure 6 : Taux de vitamine D selon le score de Child-Pugh.....	35
Figure 7 : Courbe de survie en fonction de la survenue d'une infection.....	36
Figure 8 : Courbe de survie en fonction du Score de Child-Pugh.....	37
Figure 9 : Courbe de survie en fonction du taux de 25-OH vitamine D.....	37

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques de la population.....	30
Tableau 2 : Comparaison des données clinico-biologiques entre le groupe des patients infectés et les non infectés.....	33

Introduction

I – La vitamine D :

1) Généralités :

Le rôle de la vitamine D dans le métabolisme osseux est bien connu. Cependant, son champ d'action est beaucoup plus étendu. Elle intervient dans la régulation des fonctions de nombreux organes comme le rein, le foie ou le système immunitaire. Son action peut être qualifiée d'ubiquitaire.

a - Historique :

Les actions et le métabolisme de la vitamine D ne sont connus que depuis le siècle dernier. Cependant, durant l'antiquité, les médecins préconisaient déjà une exposition solaire en prévention de la maladie en général et dans l'accélération de sa guérison. Il est possible aujourd'hui de rattacher ces conseils au rôle que joue le soleil dans le métabolisme de la vitamine D.

Au cours du dix-neuvième siècle, on observait la construction de sanatoriums dans toute l'Europe afin de recueillir les patients tuberculeux ou les patients rachitiques. En plus de l'isolement contact, le but était d'effectuer des cures de soleil. Pour autant, aucun mécanisme physiopathologique n'avait été démontré.

Plus tard, dans le Londres des années 1900, durant la révolution industrielle une « épidémie de rachitisme » est survenue [1],[2]. Des scientifiques comme le Dr Mellanby en 1918, démontrèrent que ce phénomène était attribuable à une carence nutritionnelle. Au cours des années 1920, on découvrait que l'huile de foie de morue pouvait contrer le rachitisme. En 1922, le Dr McCollum isolait le Calciférol qu'il nomma plus tard vitamine D.

Le rôle du soleil dans son métabolisme, fut quant à lui découvert par deux chercheurs américains simultanément, en 1924. La synthèse de la vitamine D fut enfin possible en 1952,

par le Dr Woodward à Harvard. Avancée pour laquelle il fut récompensé par un prix Nobel en 1965.

Ce n'est qu'en 1968 que De Luca isole une substance active sérique la 25-Hydroxy Vitamine D (25-OH-Vitamine D) produite par le foie à partir de la vitamine D. Deux ans plus tard Kodicek et Fraser trouvent un second métabolite, la 1,25-Dihydroxyvitamine D (1,25-OH Vitamine D), synthétisé au niveau du tube proximal du rein. En 1975 Howle découvre le récepteur nucléaire du 1,25-Dihydroxyvitamine D et la même année, Hausler découvre la protéine sérique transporteuse. Depuis lors, le récepteur a été localisé dans de très nombreux tissus. Il a également montré que l'hydroxylation de la 25-OH-Vitamine D pouvait être réalisée dans d'autres cellules : cellules de Langherans au niveau du pancréas, macrophages, cellules épithéliales [3]...

b - Définitions :

La vitamine D, contrairement à ce que suggère son nom, n'est pas une vitamine mais une hormone [4]. Une vitamine est un nutriment essentiel en quantité minime au maintien de la croissance et du métabolisme de l'organisme. C'est un constituant d'un système enzymatique (coenzyme) qui n'a pas de rôle structural mais que l'organisme ne sait pas synthétiser. Les hormones sont des molécules produites par diverses cellules de l'organisme ayant des actions sur des cellules cibles via des récepteurs membranaires ou intracellulaires. Ces actions peuvent être qualifiées d'endocrines, paracrines ou autocrines selon qu'elles agissent respectivement à distance via la circulation sanguine, sur une cellule voisine ou sur la cellule sécrétrice elle-même.

Les formes circulantes majeures sont la 25-OH Vitamine D (également appelée Calcidiol) et la 1,25-OH Dihydroxyvitamine D (également appelée Calcitriol). La forme qui représente le stock en Vitamine D est le Calcidiol, c'est donc ce dernier qui doit être dosé. Son taux peut être normal, insuffisant voire au stade de carence. La valeur peut être exprimée en ng/mL ou en nmol/L (1 ng/mL est égal à 2,496 nmol/L).

La définition de carence est consensuelle. Elle correspond à un taux inférieur à 10 ng/mL [2],[5],[6],[7]. C'est le stade où apparaissent les conséquences ostéo-articulaires comme l'ostéoporose ou le rachitisme [2],[8],[9]. La notion d'insuffisance fut fixée plus tard et ce taux est davantage sujet à débat. La communauté médicale a tenté de fixer un seuil de 25-OH vitamine D précédant le rachitisme ou l'ostéoporose. Un seuil où commenceraient à apparaître une augmentation de la parathormone (PTH) avec pour conséquence des risques fracturaires et la diminution de la densité osseuse [5],[6].

On sait que pour un taux supérieur à 32 ng/mL, il existe une inhibition maximale de la parathormone et une absorption intestinale maximale du calcium. En revanche, pour des taux inférieurs à 20 ng/mL, l'inverse se produit : on observe l'apparition d'un hyperparathyroïdisme secondaire et une inhibition maximale de l'absorption intestinale du calcium [2],[7]. D'autres chercheurs ont fixé un taux optimal de vitamine D au-delà duquel, la supplémentation n'aurait plus d'action sur le taux de 1,25-Dihydroxyvitamine D. Ce taux est similaire et se situe à environ 30ng/mL [10] . On peut donc considérer qu'au-delà de 32 ng/mL, le taux de 25-OH-Vitamine D est suffisant et insuffisant entre 21 et 29 ng/mL.

Ces seuils sont importants, car en pratique clinique, ils conditionneront les recommandations de supplémentation en vitamine D.

c - Epidémiologie :

L'insuffisance et la carence en vitamine D sont des problèmes de santé publique dans les pays en voie de développement mais également dans les pays dits développés [5],[6]. Les personnes les plus touchées sont les personnes âgées en institution, les nourrissons et les femmes enceintes [5]. La carence en vitamine D chez les hommes et femmes entre 19 et 24 ans peut atteindre 20 à 40%. Les enfants et les jeunes adultes sont également touchés. A Boston, 52% des jeunes noirs ou hispaniques et 42% des jeunes filles, ont un taux de 25-OH-Vitamine D inférieur à 20 ng/mL [7], de même que les femmes de plus de 65 ans et les nourrissons anglais d'origine asiatique [6]. Paradoxalement, les personnes vivant dans les

régions tropicales présentent aussi le risque d'avoir une hypovitaminose D du fait du port de vêtements protecteurs et du faible temps d'exposition solaire [5],[7].

En France, certaines études retrouvent 80% de la population souffrant d'insuffisance et jusqu'à 20% de carence [11] .

Si l'on prend comme seuil d'insuffisance 30 ng/ml, le nombre de personnes dans le monde souffrant d'une insuffisance ou d'une carence en Vitamine D s'élève à 1 milliard [7] .

2) Techniques de dosage :

Il existe de nombreuses techniques pour le dosage de la 25-OH vitamine D et il subsiste un défaut de standardisation des techniques entre elles, pour une même méthode selon sa version commercialisée, et entre différents fournisseurs [6, 10]. De ce fait, un organisme de gestion des contrôles de qualité externe, le DEQAS a été créé dans le but d'évaluer les différentes techniques de dosage et de répondre sur la fiabilité et la reproductibilité de ses dernières [10]. Depuis 2009, un standard de références a été créé par le NIST (National Institute of Standards and Technologies) à partir de 4 pools de Vitamine D humaine dosant le 25-OH D₂, la 25-OH D₃ et les deux formes ensemble. Ce standard, le SRM972 a été mesuré par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse et devrait servir de références étalons pour les fabricants des réactifs. Actuellement, les différentes techniques peuvent être schématiquement séparées en deux groupes [12] :

- les méthodes n'utilisant pas encore ce standard comme notre technique, (automate Liaison de la société Diasorin) qui est dérivée de la technique de référence qui a permis d'établir les valeurs seuils de 10 et 30 ng/mL.
- et les techniques dont la courbe de calibration est établie à partir du SRM 972.

La chromatographie couplée à la spectrométrie de masse s'est imposée méthode de référence [13],[14]. La qualité des calibrages effectués par le NIST semble controversée. En revanche, elle a la possibilité de doser séparément la vitamine D₂ et D₃. En pratique clinique, cela a peu d'intérêt excepté pour évaluer la compliance au traitement par Ergocalciférol [12]. La technique immunologique par compétition est quant à elle plus simple,

moins coûteuse et ne nécessite pas de personnel qualifié. Elle trouve son intérêt également dans le fait que c'est une technique rapide, ce d'autant que la prescription de ce dosage est en constante augmentation. C'est la technique utilisée dans notre centre hospitalier. L'automate utilisé dans notre laboratoire d'hormonologie est le LIASON de DIASORIN. Il se sert de la technique de chimiluminescence qui est qualifiée de directe et compétitive. Les réactifs contiennent des anticorps de la Vitamine D qui sont liés à des particules magnétiques. Des anticorps spécifiques sont utilisés pour recouvrir ces particules magnétiques alors que la vitamine D est conjuguée à un dérivé de l'Isoluminol. Se produit ensuite une première phase d'incubation durant laquelle la vitamine D perd son transporteur (DBP) et interagit avec le site de fixation des anticorps. Durant la deuxième phase d'incubation, le matériel non lié est rincé. D'autres réactifs sont alors mis en jeu afin de générer une lumière qui sera alors captée par des photomultiplicateurs. Cette lumière sera inversement proportionnelle à la concentration en vitamine D [13],[15]. Cette méthode ne demande pas de traitement préalable de l'échantillon et un échantillon de 250µl est suffisant. Les concentrations mesurées vont de 4 à 150 ng/mL. La différence moyenne entre deux laboratoires était de 32% en 1994, elle était en 2009 de 15% [13]. De plus, il a été démontré que cette technique donne des résultats similaires aux techniques de dosages par chromatographie [12],[16]. L'amélioration de ces résultats a été permise en partie par la réalisation de meilleurs calibrages. De nombreuses études réalisées sur la vitamine D et notamment chez le patient cirrhotique utilisent cette technique. [11],[17],[18], [19].

3) Métabolisme :

Deux mécanismes interviennent dans l'apport en vitamine D : l'apport alimentaire et la synthèse dans l'épiderme [8].

a – Sources de la vitamine D :

- La vitamine D est une hormone stéroïde. **L'alimentation** permet d'apporter la vitamine D sous deux formes [9] :

- La vitamine D2 (Ergocalciférol) d'origine végétale : présente dans les champignons, les levures, céréales, légumes verts crus...

- La vitamine D3 (Cholécalficérol) d'origine animale : présente dans la graisse animale, foie d'animaux, poissons gras et jaune d'œuf. Il s'agit d'une vitamine liposoluble, elle est absorbée au niveau de l'intestin grêle avec les graisses.

Ce mécanisme joue un rôle minoritaire dans le maintien d'une concentration normale en vitamine D (environ 5 à 10%) [2]. L'alimentation apporte en moyenne dans la population française 80 à 160 UI/j [8]. La dénutrition peut donc être une source de carence en vitamine D. Les stocks de Cholestérol qui est un de ses précurseurs ainsi que le taux de sa protéine transporteuse (Vitamin-D Binding Protein, DBP) sont diminués [20].

▪ La source principale est la synthèse **cutanée**. La vitamine D3 est synthétisée dans les couches profondes de l'épiderme sous l'action des rayons ultra-violet. Ces derniers transforment le 7-déhydrocholestérol (provitamine D3) en pré-vitamine D3 qui s'isomérisent spontanément en vitamine D3 (Cholécalficérol). Cela est possible par un mécanisme de photolyse (*Figure 1*). Il faut un rayonnement ultraviolet moyen de 18mJ/cm² pour obtenir cette transformation. Dans nos régions (latitudes de 40 à 50 degrés), ce rayonnement est atteint du mois de juin à octobre [8]. Une exposition de 20 minutes à cette énergie permet la fabrication de l'équivalent de 15000 à 20000 UI de vitamine D [10].

La fabrication de vitamine D est dépendante de la pigmentation de la peau, de la pollution atmosphérique, des saisons, de la latitude, de l'exposition solaire, de la surface corporelle exposée, l'utilisation de crème solaire, de la température cutanée, etc. [2]

b – Transport et métabolisme (figure 1) :

Le transport dans la circulation sanguine se fait grâce à la Vitamin-D Binding Protein (DBP). La vitamine D, quelle que soit son origine, est acheminée vers le foie où elle est transformée en 25-OH Vitamine D (Calcidiol) grâce à une activité 25-hydrolase se situant au sein des microsomes hépatocytaires (responsable de la majorité de cette activité) ou au sein

des mitochondries. Cette enzyme porte aussi le nom de cytochrome p450 2R1 et le gène responsable de son codage est le CYP2R1 [8].

La 25-OH Vitamine D est la principale forme de stockage. Elle se situe majoritairement dans le muscle, le foie et le tissu adipeux. C'est également la forme circulante majeure. Elle a une demi-vie d'environ deux à quatre semaines. Une faible partie non liée au transporteur (25-OH vitamine D libre) a la capacité de traverser les membranes et possède une action biologique [2],[4]. Etant la forme la plus représentative du stock et de l'état nutritionnel du sujet [2], c'est donc la 25-OH-Vitamine D qu'il faut doser en routine pour l'évaluation la plus juste du taux de vitamine D [4],[9],[10],[21]. Néanmoins, elle n'est pas encore sous sa forme active définitive.

Ensuite, elle est transformée en sa forme active au niveau du rein en 1,25-Dihydroxyvitamine D. Cette synthèse a lieu dans la membrane interne des mitochondries des cellules des tubules contournés proximaux par la 25-hydroxyvitamine D-1 alphahydroxylase (codée par le gène CYP27b1) sous l'action de la PTH. Il s'agit d'un complexe enzymatique incluant un cytochrome p450 spécifique. La durée de vie de la 1,25-Dihydroxyvitamine D n'est en revanche que de quelques heures. La production de cette forme active est également possible dans d'autres organes et cellules (macrophages, cellules dendritiques ...), mais en quantité moindre, son action resterait alors locale [22].

La production quotidienne de 1,25-Dihydroxyvitamine D est estimée chez l'homme à 0,3 à 1µg par jour. Son renouvellement dans l'organisme est assuré 1,4 à 2,3 fois par jour. Contrairement à la 25-hydroxylase hépatique qui est peu régulée, la 1-alphahydroxylase est soumise à un contrôle étroit et complexe qui fait intervenir un ensemble de régulateurs. Ce contrôle permet de régler avec précision les concentrations circulantes de 1,25-Dihydroxyvitamine D à court et long terme, et ceci d'autant plus facilement que la demi-vie de ce métabolite dans le sang n'est que de quelques heures [9],[10]. Il contribue à maintenir constantes la calcémie et la phosphatémie face à des perturbations pathologiques de leurs concentrations. Ce contrôle permet aussi de moduler la capacité de l'intestin à absorber le calcium et le phosphore et ainsi, d'adapter l'entrée de ces ions dans l'organisme en fonction

des besoins résultant de la croissance et de la minéralisation du squelette, d'une grossesse ou d'un allaitement.

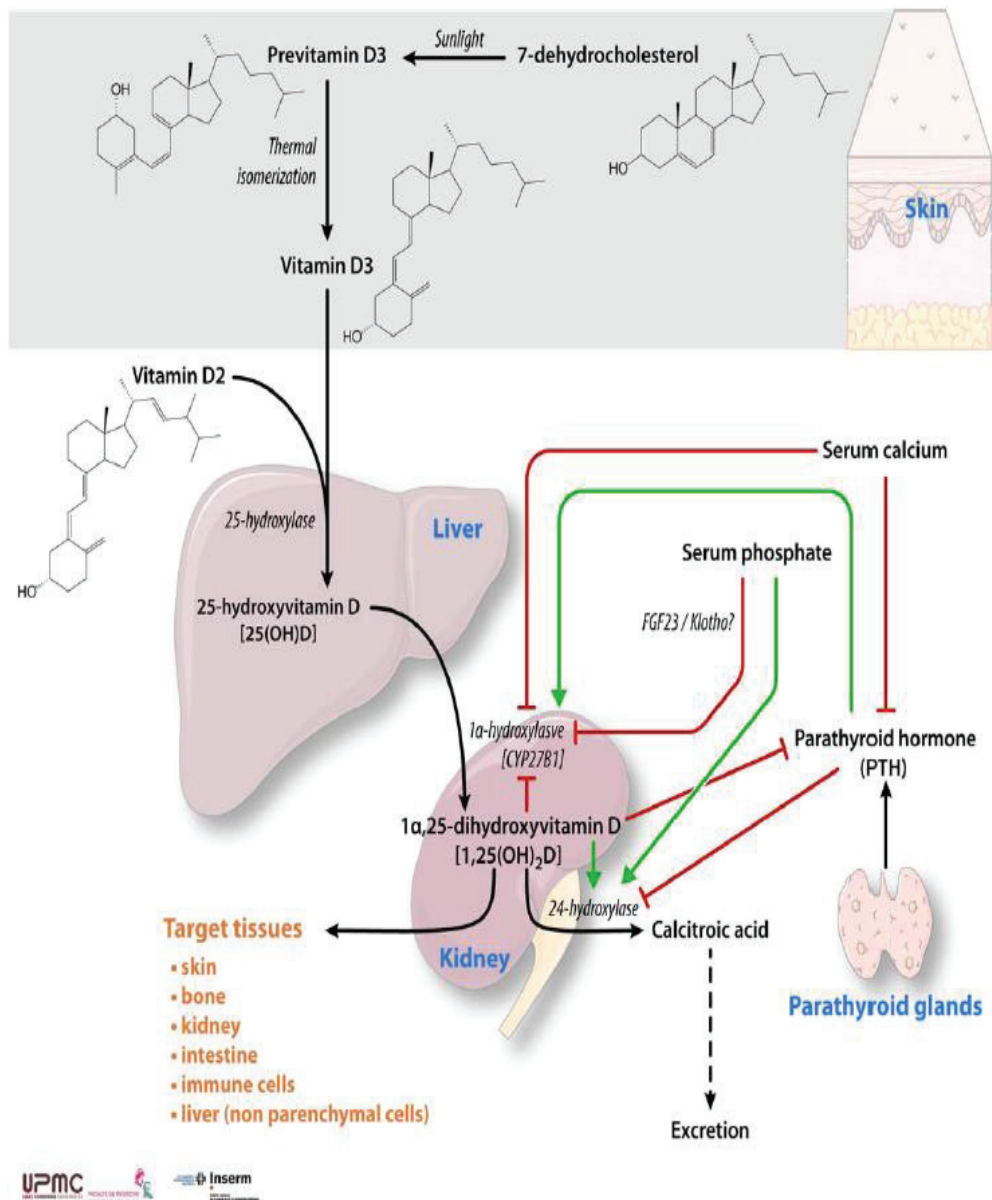


Figure 1: Vitamin D and the vitamin D receptor in liver pathophysiology Silvia Zuniga, Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology 2011 [22].

Enfin, il existe un rétrocontrôle afin d'éviter les surdosages en Vitamine D grâce à la 24-hydroxylase qui est l'enzyme de dégradation de la 25 et de la 1-25-Dihydroxyvitamine D. Sa synthèse est stimulée par un taux en vitamine D élevé [9].

4) Actions de la vitamine D :

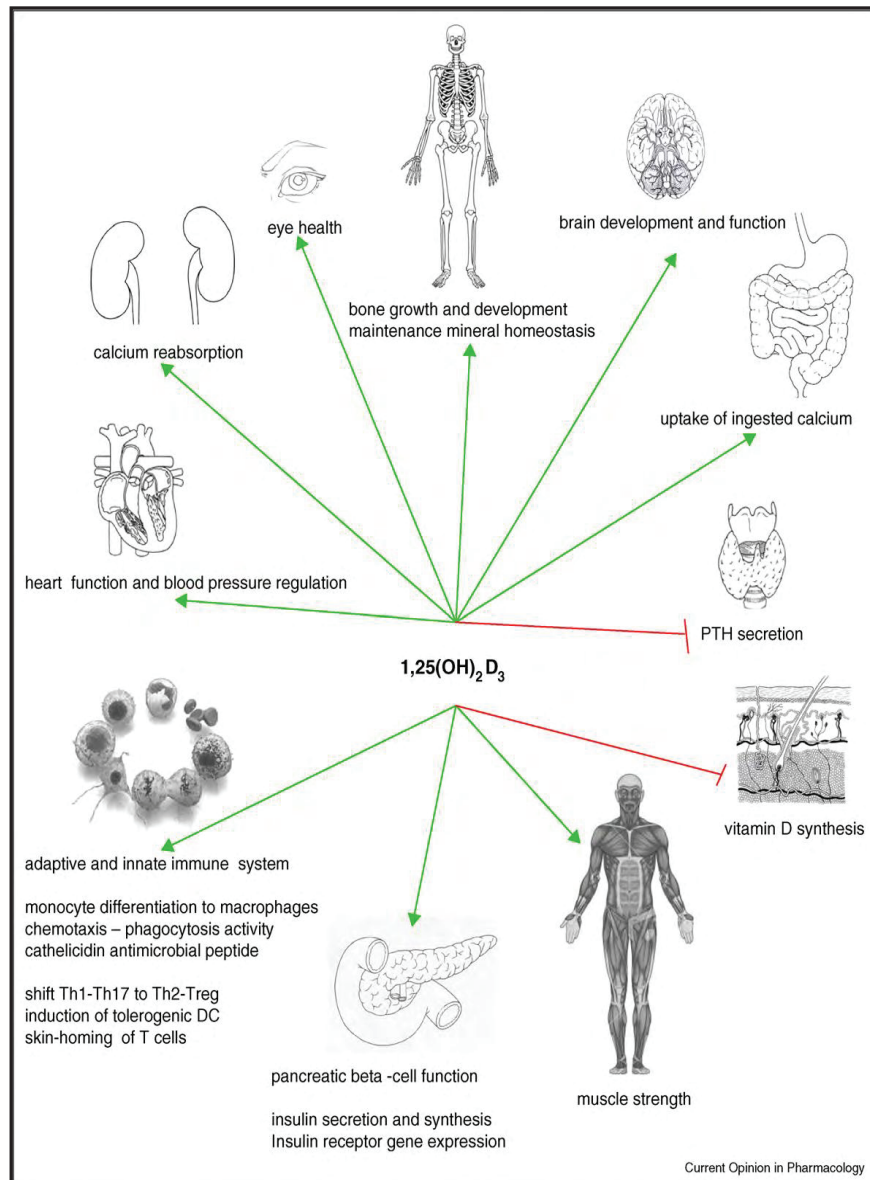


Figure 2: Vitamin D: modulator of the immune system, Femke Baeke et al, current opinion pharmacology 2010 [9].

La vitamine D agit via un récepteur nucléaire nommé le Vitamin-D-Receptor : **VDR**. La 1,25-Dihydroxyvitamine D se lie avec ce récepteur avec une grande affinité. Une fois qu'il est lié à son substrat, le VDR s'associe à une autre protéine, le récepteur de l'acide rétinoïque (RXR) et se lie ensuite à l'ADN sur des sites spécifiques appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), stimulant (ou inhibant) la transcription de gènes cibles [9]. Les principaux tissus cibles de la 1,25-Dihydroxyvitamine D circulante sont la cellule intestinale où elle stimule l'absorption du calcium et du phosphate, et l'ostéoblaste. De nombreux autres tissus sont porteurs du VDR: os, cerveau, cœur, pancréas et comme nous le verrons ultérieurement, les cellules immunitaires [3],[4].

a – Minéralisation osseuse :

Nous connaissons la vitamine D pour le rôle primordial qu'elle joue dans la régulation phosphocalcique. Elle a une action hypercalcémiante et hyperphosphorémiante. En effet, elle est essentielle au développement et au maintien de la minéralisation osseuse. Sa carence conduit à l'installation de douleurs osseuses, de fractures ainsi qu'à des déformations de membres ou de la cage thoracique [8],[10]. Les enfants sujets à ce trouble sont atteints de rachitisme. Dans les pays occidentaux, grâce à la supplémentation systématique en vitamine D durant l'enfance, ces troubles ont quasiment été éradiqués. Cependant, il resterait environ 60 pays dans le monde encore touchés par cette maladie. Les enfants de moins de 30 mois sont ceux qui y sont le plus exposés [10]. Chez l'adulte, sa carence est responsable d'ostéomalacie (os mou).

La vitamine D permet l'absorption du calcium au niveau du duodénum et du jéjunum proximal. Le transport actif du calcium est sous la dépendance du VDR.

b – Immunité innée:

La vitamine D intervient comme régulateur physiologique de la prolifération-différenciation de nombreux types cellulaires et comme modulateur des défenses immunitaires de l'organisme. Ces fonctions ont été confortées par la découverte du

récepteur de la vitamine D à la surface de quasiment toutes les cellules immunitaires, et notamment, les lymphocytes CD4 et CD8, les neutrophiles, les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages et cellules dendritiques) [9].

Ainsi, une action sur le système **immunitaire inné** a été décrite. Les monocytes et les macrophages en sont des acteurs cruciaux. Ils sont porteurs au niveau de leur membrane des Toll-Like Receptor (TLR) qui sont des protéines capable de reconnaître les agents pathogènes et d'activer le système immunitaire [9].

La 1,25-Dihydroxyvitamine D se fixe sur le VDR à la surface de ces cellules immunitaires et active la différenciation de ces cellules. Elles vont acquérir sous un phénotype particulier avec une amélioration des capacités de chimiotactisme (et de phagocytose des macrophages). Le système immunitaire inné est activé avec l'augmentation secondaire du nombre de récepteurs VDR en surface des cellules impliquées. Les cellules immunitaires possèdent pour la plupart la possibilité d'exprimer le gène CYP27B1 et peuvent donc localement métaboliser la 25-OH-Vitamine D en 1,25-Dihydroxyvitamine D. Il y aura également une augmentation de la synthèse et de l'activité des voies de signalisation des Toll-Like Receptor.

De plus, deux peptides antibactériens sont synthétisés : la Cathélicidine et la Défensine- $\beta 2$ [9]. Ces deux peptides ont la possibilité d'agir sur de nombreuses cellules comme les kératinocytes, les neutrophiles et les cellules de l'épithélium respiratoire. La Cathélicidine, est un peptide qui a été décrit dans les années 1990. Il agit sur les bacilles Gram négatifs, les bacilles Gram positifs, les champignons, les virus et les parasites. Il peut avoir une action directe sur l'agent pathogène grâce à ses propriétés endotoxiques ou via une inhibition de la synthèse d'ADN. Il a d'autres rôles comme la cicatrisation cutanée ou la stimulation de l'angiogénèse [23].

Dans un second temps, afin de ne pas entretenir une réponse inflammatoire trop longue, se produit un rétrocontrôle et la 1,25-Dihydroxyvitamine D a la capacité d'inhiber la synthèse des Toll-Like Receptor de types 2 et 4 [24].

La quantité du récepteur VDR à la surface membranaire diffère selon le type de cellules et leur maturation. Cette quantité diminue par exemple à la surface de certaines cellules présentatrices d'antigènes au cours de leur maturation, ces cellules devenant donc moins sensibles à l'action de la vitamine D [9].

Les effets anti-infectieux de la vitamine D dans la littérature portent essentiellement sur l'activité antimycobactérienne et antivirale en ce qui concerne les infections respiratoires. Peu d'éléments existent sur les infections à bacille Gram négatifs, les bactéries en général ou les autres sites infectieux.

Le cas de la tuberculose est le plus étudié dans ce domaine. La stimulation par la mycobactérie des TLR des macrophages active la fabrication du VDR et l'activité de la CYP27b1 [9]. Cette dernière permet la transformation de la 25 en 1,25-Dihydroxyvitamine D directement en intracellulaire et la production de la Cathélicidine. Le gène de la Cathélicidine étant particulièrement exprimé dans les cellules épithéliales respiratoires [25]. Le rôle de la vitamine D dans la guérison avait été suggéré il y a de nombreuses années mais cet effet a été mis de côté suite à la mise en place de l'antibiothérapie antituberculeuse. Cependant, dans certaines études récentes on observe une guérison plus rapide chez les patients supplémentés en vitamine D versus ceux qui prennent seulement l'antibiothérapie [25]. Les résultats sont cependant discordants entre les différentes études interventionnelles [25]. Des études in vitro ont montré que des taux suffisants de 1,25-Dihydroxyvitamine D était nécessaire pour supprimer le bacille de Koch du macrophage [25].

Dans un autre domaine, certains auteurs ont montré qu'un déficit en vitamine D chez la femme enceinte était responsable de plus de vaginite bactérienne au premier trimestre [26].

L'hépatite C est également une des pathologies dans laquelle la vitamine D pourrait être impliquée. Les études ont porté sur l'évolution de la fibrose et la réponse au traitement anti viral C. Une hypothèse est que le virus serait responsable d'une altération du métabolisme lipidique avec une diminution du précurseur de l'hormone 7-déhydrocholestérol [27]. Un taux bas de vitamine D serait également responsable d'une accélération de la formation de fibrose qui est un facteur prédictif de mauvaise réponse au traitement [28],[29].

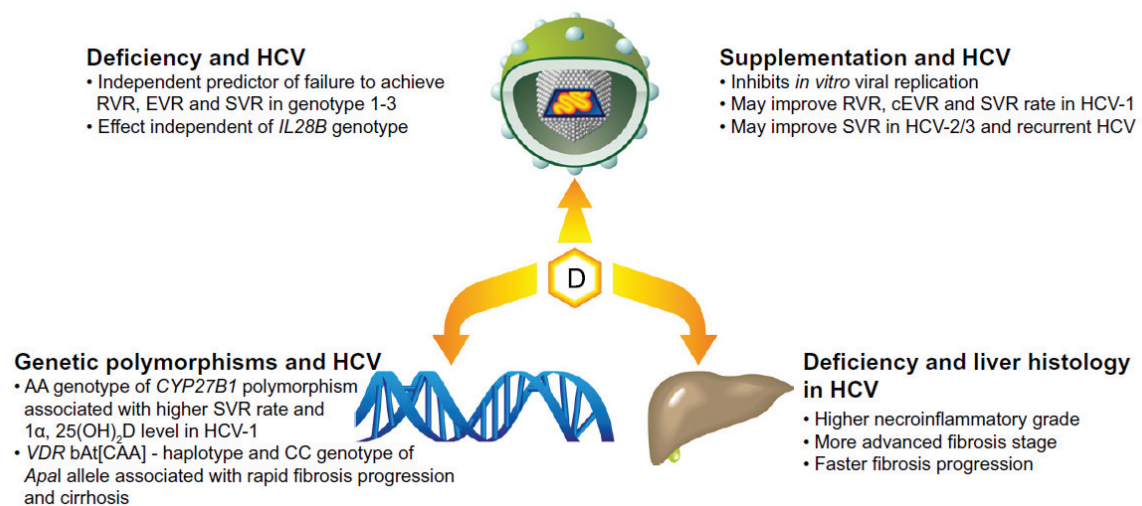


Figure 3 : Figure D-livering the message: The importance of vitamin D status in chronic liver disease. Matthew T. Kitson, *Journal of Hepatology* 2012. [29]

L'action de la vitamine D serait médiée par une activité antivirale propre synergique au traitement. Des études récentes le suggèrent avec un taux de réponse virale soutenue supérieure chez les patients supplémentés versus ceux sous Interféron/Ribavirine seuls pour les génotypes 1 [30] mais ces résultats sont controversés [29].

Enfin, plusieurs études ont évalué le rôle que jouait la vitamine D dans l'infection VIH. Un taux bas de 1,25-Dihydroxyvitamine D est souvent retrouvé dans cette population sans que le mécanisme soit bien compris ; cela serait secondaire à l'atteinte rénale. On observerait la survenue de plus d'infections opportunistes et une mortalité plus importante [31]. D'autres études *in vitro* montrent qu'une supplémentation en vitamine D augmenterait l'activité des lymphocytes [32]. Une autre étude suggère une mortalité plus élevée chez les patients VIH ayant une carence en vitamine D. Il n'y a pas en revanche, de différence au stade d'insuffisance [31]. Des essais thérapeutiques manquent encore pour prouver l'efficacité de la supplémentation en vitamine D dans la prévention des infections chez ces patients [33].

c –Immunité spécifique :

Les cellules présentatrices d'antigènes telles que les macrophages, les cellules dendritiques mais aussi les lymphocytes type B et T, qui sont des acteurs de **l'immunité adaptative**, seraient modulées par la vitamine D. Elle a plutôt une action inhibitrice sur cette

partie de l'immunité. On observe à son contact, un défaut de maturation des cellules et une diminution de la prolifération [9],[34]. La vitamine D pourrait intervenir dans des maladies auto-immunes ; ce qui est en accord avec le gradient nord-sud observé dans ce type de pathologies [34]. L'effet de la carence en vitamine D a été étudié dans un modèle de souris diabétique de type 1. Une carence en vitamine D durant la vie in utero était responsable à terme d'un nombre inférieur de CD8 dans le thymus, avec en parallèle une augmentation du nombre de CD4 et CD8 systémiques. Les cellules circulantes étaient moins matures et perdaient leur capacité chimiotactique et de phagocytose. Les conséquences étaient un taux d'expression du diabète supérieur, une maladie d'apparition plus précoce et une histoire de la maladie plus agressive [35]. Il existe un récepteur à la vitamine D au niveau des cellules β des îlots de Langerhans. La vitamine D pourrait donc augmenter la sécrétion d'insuline [10].

Les patients diabétiques de type 1 [36] et 2 [37] présentent une prévalence de carence et d'insuffisance en 25-OH-vitamine D plus importantes que chez le sujet sain. Une supplémentation permettrait de réduire le risque de survenue du diabète de type 1 [34].

Des liens entre le niveau de la vitamine D et différentes maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin, le psoriasis, etc. ont été rapportés [10].

d – Mortalité :

Différentes cohortes de plusieurs milliers de patients suivis pendant plusieurs années montrent qu'indépendamment de tous les autres facteurs de risques, les patients ayant une carence en vitamine D mourraient plus tôt que ceux ayant un taux normal [10],[38]. Ces résultats étaient aussi retrouvés pour les patients admis en unité de soins intensifs [39].

Une méta-analyse réalisée à partir d'études randomisées contrôlées suggère que les patientes ménopausées supplémentées avaient une espérance de vie plus élevée. Ces résultats sont tout de même à considérer avec prudence en regard des biais des études choisies [10],[40]. Les effets positifs semblaient concerner les patients (généralement âgés voire vivant en institution) supplémentés en calcium et en vitamine D et non en vitamine D seule [41]. Dernièrement, un taux de mortalité à un an plus élevé chez les patients atteints

de cirrhose alcoolique avec une carence en vitamine D (<10ng/mL) a été rapporté [17]. L'effet indépendant de la carence en vitamine D chez le patient cirrhotique est cependant non certain [42]. Des études prospectives interventionnelles seraient nécessaires.

e – Autres :

Certaines études ont montré une association entre le statut vitaminique D et la stéatose, l'inflammation, la fibrose dans la NASH. D'autres travaux doivent être réalisés pour incriminer cette carence dans la progression de la maladie [43]. Un article paru en 2012 dans Hepatology montre un lien entre le défaut de présence du récepteur à la vitamine D à la surface des cellules hépatiques (le VDR) et la sévérité de la Nash ainsi qu'avec la présence d'un CHC. Cette étude sous-entend à nouveau le rôle du complexe Vitamine D-VDR dans la progression de la maladie métabolique hépatique [44].

La vitamine D est impliquée dans beaucoup d'autres fonctions comme la régulation du système Régine-Angiotensine, la différenciation cellulaire, la survenue de cancer (colon, prostate et sein notamment) [7], voire les pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie [10] ou la dépression [7], etc.

f – Toxicité [2] :

Les dangers d'un taux trop important de vitamine D ont été décrits pour la première fois dans les années 1920. On parle d'intoxication en vitamine D quand sa concentration dépasse les 150 ng/mL. Le risque est l'hyperparathyroïdie secondaire et l'hypercalcémie [7],[45].

Cliniquement, un surdosage peut entraîner des nausées, une anorexie, une fatigue ainsi qu'une polyurie. Les conséquences ostéo-articulaires sont des hypercalcifications des métaphyses osseuses et des hypercalcémies malignes chez l'adulte. Les surdosages peuvent se voir dans un contexte de supplémentation excessive. Lors d'intoxications sévères, on peut observer une insuffisance rénale irréversible ou une insuffisance cardiaque pouvant conduire au décès [45]. En revanche, une étude réalisée chez des patients

surexposés au soleil (surfeur), a montré des taux supérieurs à 150 ng/mL sans qu'il y ait chez eux un retentissement sur le taux de calcium [3].

Des cas de tératogénicité ont été décrits dans les années 1960. Chez certains enfants, une hypercalcémie maligne pourrait être rapportée à une supplémentation trop agressive en vitamine D chez la mère pendant la grossesse.

5) Recommandation en nutrition :

La place de l'apport nutritionnel ou de la supplémentation est importante aujourd'hui. En effet, l'exposition solaire dans les populations occidentales a considérablement diminué au fil du temps. Une étude américaine portant sur la qualité de l'air dans les habitations rapporte que la population américaine passe 93% du temps à l'intérieur [2]. En dehors de toute pathologie et selon les données de la littérature internationale, les apports quotidiens conseillés sont de 800 à 1000 UI/j [46]. Ils sont supérieurs aux apports nutritionnels conseillés en France (5 mg ou 200 UI) qui datent de 2001 [47]. Ces apports paraissent sous-évalués, en particulier en période hivernale. Les recommandations actuelles préconisent un apport quotidien de 200 UI pour les moins de 50 ans, de 400 UI entre 51 et 70 ans et 600 UI pendant la grossesse. Ils peuvent atteindre 800 à 1000 UI si l'exposition solaire est trop faible [7].

II - La cirrhose :

1) Définition :

La cirrhose est une affection diffuse du foie caractérisée par une fibrose cicatricielle qui désorganise l'architecture lobulaire avec formation de nodules de régénération du fait d'une agression chronique.

2) Epidémiologie :

Dans les pays occidentaux, la principale cause est l'alcool, dans 75% des cas ; sont retrouvées ensuite les hépatites virales et notamment l'hépatite virale C et enfin, la NASH en troisième position.

La prévalence est estimée à 2000 à 3000 par millions d'habitants. L'incidence s'élève à environ 150 cas par million d'habitants [48]. Celle-ci diminue depuis les années 70 en même temps que la consommation chronique d'alcool en France. Neuf mille décès par an en France sont imputables à la cirrhose. Un rapport récent de l'EASL, estime l'incidence de la cirrhose en Europe à 0,1%. Ce qui équivaut à 14 à 26 pour 100000 habitants/an. Elle serait responsable de 170 000 décès par an. Les chiffres sont extrêmement variables d'un pays à l'autre : 0,1% des hommes meurent d'une cirrhose chaque année en Hongrie contre 0,001% de femmes en Grèce [49].

3) Infections et cirrhose :

a - Généralités :

Les infections chez le patient cirrhotique sont fréquentes et graves (mortalité élevée) et représentent un réel problème de santé publique. Les localisations principales sont l'ascite, le tractus urinaire et les voies respiratoires. Elles peuvent être communautaires ou nosocomiales [50]. Trente cinq pour cent des admissions hospitalières de patients cirrhotiques sont motivées par une infection [51]. Chez le patient hospitalisé, la prévalence de l'infection peut atteindre dans certaines séries 30 à 40% alors que seulement 10% des non cirrhotiques sont infectés [50]. Trente-huit pour cent de décès sont observés chez les patients cirrhotiques du fait d'un épisode infectieux [50]. Les chiffres atteignent les 44% à trois mois et quasiment 70% à un an [52]. Le risque par rapport à la population générale est doublé [50]. Certaines séries montrent que l'infection bactérienne était responsable de 10% des décès et que 75% des patients décédés étaient infectés [53]. Sa gravité se situe de ce fait au même niveau que le carcinome hépatocellulaire ou l'hémorragie digestive et elles

représentent un tournant dans l'évolution de la maladie [52]. Elles nécessitent donc une prise en charge précoce et adaptée.

b- Les facteurs de risques connus :

Le plus évident est le degré d'insuffisance hépatocellulaire. Plus le score de **Child-Pugh** est élevé plus le risque est important. La prévalence varie ainsi de 3 à 25% pour l'infection chez le patient hospitalisé pour les Child A et le Child C respectivement [51].

Lors d'une hémorragie digestive, le risque est majoré. Il est dix fois plus important chez le patient ayant un score de Child-Pugh C comparativement au A [51]. La mortalité est également plus élevée, jusqu'à deux fois plus [51].

L'étiologie de la cirrhose intervient dans le risque d'infection. En effet, les patients alcooliques ont un risque supérieur. Les raisons ne sont pas déterminées mais l'alcool pourrait avoir son propre effet sur le système immunitaire. Ces patients ont également davantage de comorbidités comme la dénutrition ou peuvent souffrir d'un défaut d'hygiène prédisposant à la survenue d'infections [45].

Le score de Meld, le taux de bilirubine, les phosphatases alcalines, le taux de Gammaglobulines [53] la fonction rénale et l'hospitalisation sont aussi associés à un risque infectieux accru [52]. Enfin, les gestes invasifs sont sources d'infections, tels que les ligatures de varices œsophagiennes, les poses de cathéters en réanimation ou un traitement chirurgical.

c - Cas particuliers :

- Infection du liquide d'ascite :

C'est la plus fréquente des infections chez le patient cirrhotique [54],[55]. Elle représente 10 à 30% des infections chez les patients hospitalisés [55]. Elle a été décrite pour la première fois dans le milieu des années soixante. Elle est définie par l'infection du liquide d'ascite sans foyer identifiable. Son diagnostic repose sur la présence de plus de 250

polynucléaires neutrophiles par millimètre cube dans le liquide d'ascite ponctionné. Dans 60 à 70 % des cas, l'on parvient à isoler un agent pathogène le plus souvent bactérien [56].

La mortalité est élevée, même si la prise en charge s'est nettement améliorée. Les premières séries décrivaient une mortalité s'élevant de 80 à 100%. Aujourd'hui, elle est de 20 à 40% au moment de l'épisode. Ceci est secondaire au fait que le diagnostic est porté plus rapidement ainsi qu'à l'amélioration de la prise en charge. Le décès chez le patient cirrhotique bactériémique peut atteindre les 47% à 30 jours [57] et la mortalité à un an s'étend de 30 à 93% selon les séries [55]. Le taux de récurrence avoisine les 50% et un des facteurs de risque serait le taux sanguin d'albumine bas [58].

Les germes les plus retrouvés sont *l'Escherichia Coli* ainsi que la *Klebsielle*. En effet, il s'agit de bacilles Gram négatif dans 65% des cas. Le reste des infections est principalement dû aux cocci Gram positif. Les germes contractés en intra-hospitalier sont surtout les bacilles Gram négatif alors que les patients infectés en extrahospitalier sont plutôt sujets aux cocci Gram positif [56]. Il n'y a pas de différence de type de germe selon l'étiologie de la cirrhose exceptée la *Yersinia Enterocolitica* qui est plus volontiers retrouvée en cas d'hémochromatose [51]. Les hémocultures restent cependant négatives dans plus de la moitié des cas [51].

Les facteurs de risques sont l'insuffisance hépatique sévère, l'hypertension portale, une ascite abondante, un épisode antérieur d'infection d'ascite, un taux de protéides bas dans l'ascite. Le risque est multiplié par dix quand le taux est inférieur à 10 g/L [51].

Les facteurs de mauvais pronostic dans l'infection du liquide d'ascite sont le score de Child-Pugh, l'hospitalisation en unité de soins intensifs, l'encéphalopathie, le taux élevé de créatininémie et de bilirubine, la présence d'une bactériémie et la variante génétique CARD15/NOD2 [55].

Plusieurs mécanismes sont impliqués. La grande majorité des germes incriminés provient du tube digestif [50],[56] :

- **La pullulation microbienne** est un des facteurs de risque de translocation. Celle-ci est favorisée chez le cirrhotique par une insuffisance de sécrétion des sels biliaires, une diminution de la motilité intestinale, l'hypochlorhydrie et la malnutrition entre autres. On estime la prévalence de la pullulation microbienne à 20 à 60% chez le patient cirrhotique.
- **L'augmentation de la perméabilité intestinale** qui est secondaire à l'hypertension portale et ce de façon proportionnelle. On assiste à la dilatation des vaisseaux dans la lamina propria et à l'atteinte de l'intégrité de la paroi intestinale.
- **La translocation bactérienne** : il s'agit du passage de micro-organismes et de leurs substances toxiques de la lumière intestinale jusqu'à la lamina propria. Ils sont ensuite redirigés vers les organes lymphatiques et les sites extra-intestinaux. Les principaux mécanismes sont le déficit immunitaire local au niveau de la muqueuse, la perte de l'activité de phagocytose par les macrophages et les neutrophiles et l'augmentation de la perméabilité capillaire.
- **L'immunosuppression** : qui fait l'objet d'un chapitre ultérieur.

- Infections du tractus urinaire :

Elles sont fréquentes chez ces patients et les germes les plus souvent en cause sont les bacilles Gram négatif, en particulier *Escherichia coli*. Cependant, elles ne sont symptomatiques et sévères que dans une minorité des cas, rarement à l'origine de septicémie ou de pyélonéphrite. L'existence d'une ascite de grande abondance est un facteur favorisant en faisant obstacle à une vidange vésicale complète [51].

Elles sont également favorisées par les neuropathies végétatives vésicales. Le rôle des infections urinaires asymptomatiques dans la survenue de bactériémies ou d'infections à distance ne doit pas être sous-estimé, surtout en cas d'insuffisance hépatique grave.

Pour des raisons indéterminées, elles sont plus fréquentes chez les patients porteurs d'une cirrhose biliaire primitive [51].

- Infection pulmonaire :

La mortalité est de l'ordre de 30%. L'encéphalopathie hépatique sévère mais aussi certaines pratiques sont sources de pneumopathies nosocomiales (l'intubation, le tamponnement œsophagien).

Les facteurs de gravité identifiés sont le degré d'insuffisance hépatique, l'origine alcoolique, l'intoxication éthylique aiguë, l'existence d'une ascite abondante et l'hémorragie digestive. Les germes le plus souvent en cause sont *Streptococcus pneumoniae* et les bacilles Gram négatif notamment *Haemophilus influenzae* et *Klebsiella pneumonia* [51].

En ce qui concerne les infections bactériennes spontanées de l'hydrothorax chez le patient ascitique, elles doivent être diagnostiquées (seuil de PNN à 500 mm³) et traitées comme les infections spontanées du liquide d'ascite.

4) Immunité et cirrhose :

Plusieurs études récentes ont permis d'éclaircir certains points physiopathologiques pouvant expliquer l'immunodépression retrouvée chez le patient cirrhotique. Cette atteinte porte sur l'immunité innée comme l'immunité adaptative. Nous allons détailler ci-dessous 4 types de dysfonction cellulaire de l'immunité survenant chez le patient cirrhotique.

a - Dysfonction des monocytes :

Ce sont des cellules intervenant dans l'immunité innée qui ont entre autre une fonction de phagocytose. Elles sont porteuses de récepteurs permettant la reconnaissance des antigènes. Les macrophages sont une sous population de monocytes qui évoluent dans le tissu conjonctif. Chez les patients cirrhotiques ils perdent leur capacité de phagocytose et ce d'autant plus que la maladie hépatique est sévère [59]. Certaines études montrent un défaut de clairance des érythrocytes marqués chez les cirrhotiques en comparaison avec les sujets sains [59].

b - Dysfonction des neutrophiles [60] :

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont des cellules sanguines appartenant à la lignée blanche. Ils ont un rôle primordial dans la fonction de phagocytose et cette fonction est altérée dans la population cirrhotique. Encore une fois, les troubles sont d'autant plus graves que la fonction hépatique est altérée.

c – Dysfonction des cellules Natural-Killer :

Ce sont des lymphocytes particuliers constitutionnellement cytotoxiques ayant un rôle dans l'immunité innée. Elles ont des actions anti-infectieuses et anti-inflammatoires.

Les études portant sur leur comportement chez les patients cirrhotiques sont discordantes. Leur activité cytolytique chez le patient alcoolique chronique non cirrhotique augmenterait. Les mécanismes sont encore peu connus mais l'augmentation de la translocation bactérienne intestinale ainsi que d'une diminution de l'action d'épuration du foie serait les principales hypothèses. Toutefois, ces phénomènes se poursuivent même après un sevrage de plusieurs mois [61]. Chez le patient cirrhotique en revanche, l'activité cytolytique des cellules Natural-Killer est diminuée. Les mécanismes, là aussi, sont peu connus [61].

d –Dysfonction des Récepteur Toll-Like 2 (TLR) :

Ce sont des récepteurs présents à la surface des cellules de l'immunité innée. Ils permettent la reconnaissance de motifs moléculaires présents au niveau de certains organismes pathogènes, tout particulièrement des bacilles Gram négatif [62].

Ces récepteurs, une fois activés, vont stimuler des voies d'activation qui vont aboutir à la libération de différentes cytokines qui permettront à l'organisme de se défendre contre certaines bactéries. Le polymorphisme du gène permettant le codage du Toll-Like Receptor 2 intervient dans la prévention du risque de faire une infection du liquide d'ascite [54] (la forme -16934 TT, par exemple).

Chez le patient cirrhotique, lors de la phase initiale du sepsis, un taux de circulants de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α ou l'interleukine-6 est plus élevé que chez le patient non cirrhotique. Ce phénomène serait secondaire à un défaut de rétrocontrôle de la part du TLR 4. Malgré ce taux plus important, il existe tout de même dans la population cirrhotique une immunosuppression.

5) Dénutrition et cirrhose :

Elle toucherait près de 80% de la population des patients cirrhotiques [63]. Même dans la population des patients Child-Pugh A, elle peut atteindre les 25% [63]. Différents mécanismes peuvent expliquer la prédisposition de ces patients à cette complication :

- Diminution des apports [63],[64],[65] : un état pro-inflammatoire latent avec l'élévation du TNF-alpha est responsable d'une perte d'appétit. La satiété précoce est un autre des mécanismes conduisant à la carence d'apport. L'estomac peut être comprimé par la présence d'ascite. Un inconfort abdominal avec la présence de nausées, douleur abdominale ou gastroparésie est également constaté. L'hypertension portale a également toute sa place dans le processus de dénutrition puisqu'elle est responsable d'un déficit d'absorption des nutriments, de même que la cholestase.

- Hyper-métabolisme [63],[64] : 34% des patients cirrhotiques seraient dans un état d'hyper-métabolisme. En effet, il existe une vasodilatation qui a pour conséquence l'augmentation du volume sanguin cardiaque et une augmentation de la dépense globale de 120%.

- Synthèse ou absorption inadéquate des micros et macronutriments [63] : le foie perd ses fonctions de synthèse protéique et ses capacités de stockage.

III - Cirrhose et vitamine D :

Le foie est un organe charnière dans le métabolisme de la vitamine. C'est le lieu où la vitamine D devient la 25-OH Vitamine D. C'est aussi le lieu de synthèse de sa protéine porteuse, la Vitamine-D Binding Protein. La carence en cette vitamine est donc très fréquente chez les patients cirrhotiques : environ deux-tiers d'entre eux [66],[67]. Des études récentes ont également permis de montrer la corrélation entre la profondeur du déficit en vitamine D et le degré de sévérité de la cirrhose et donc du score de Child-Pugh [67]. La carence est également plus profonde quand le MELD est élevé [42].

D'autres paramètres que le métabolisme rentrent en compte chez ces patients chez qui l'exposition solaire plus faible et qui souffrent souvent de dénutrition.

Il a été noté également un effet anti-fibrosant de la vitamine D et donc une progression moins rapide de la fibrose chez les patients ayant un taux normal de vitamine D [42],[17]. Il est suggéré un taux de mortalité plus élevé chez les patients cirrhotiques alcooliques carencés en vitamine D. La carence aurait également une répercussion sur la progression de l'hypertension portale et la sévérité de la maladie en général [43],[17],[42].

Le rôle potentiel de la vitamine D dans la survenue d'infections de type bactériennes a été peu étudié que ce soit dans la population générale ou chez les patients cirrhotiques.

Notre hypothèse est que les patients cirrhotiques infectés ont un taux plus bas de vitamine D que les non infectés. Nous avons donc réalisé une étude monocentrique observationnelle prospective dans le service de gastroentérologie de l'hôpital de l'Archet à Nice du 4 janvier 2011 au 1^{er} novembre 2012.

Matériels et méthodes

I - Schéma de l'étude :

Il s'agit d'une étude analytique, observationnelle, prospective et monocentrique. Elle comprend deux groupes de patients : cirrhotiques infectés et cirrhotiques non infectés.

Elle s'est déroulée dans le centre hospitalo-universitaire de Nice en France dans le service de gastro-entérologie de Mars 2011 à Décembre 2012, majoritairement dans l'unité d'hépatologie.

II – Objectifs de l'étude :

L'objectif principal était d'établir une association entre l'insuffisance en 25-OH vitamine D et la survenue d'une infection chez les patients cirrhotiques **et secondairement** de rechercher une association entre l'insuffisance en 25-OH vitamine D et la mortalité.

III – Patients et méthodes :

1) Les patients :

Tous les patients inclus étaient cirrhotiques. La majorité bénéficiait d'une preuve histologique par ponction biopsie hépatique. Pour les autres, le diagnostic de cirrhose reposait sur des arguments anamnestiques (alcoolisation chronique, infections virales...), cliniques, biologiques, endoscopiques et d'imagerie ; comme la présence de signes d'hypertension portale (une circulation veineuse collatérale, ascite, des varices œsophagiennes ou une splénomégalie) ou d'une insuffisance hépatocellulaire (angiomes stellaires, diminution du taux de prothrombine et du facteur V, cytolyse et cholestase, élévation de la bilirubine conjuguée). Pour chaque patient **un consentement** a été signé au moment de l'inclusion.

a - Les critères d'inclusion :

Les patients devaient être cirrhotiques. Ils pouvaient être inclus quelque soit l'étiologie de la cirrhose. Ils devaient être majeurs.

b - Les critères de non inclusion :

- L'impossibilité de consentir à la participation de l'étude (encéphalopathie, démence). Si le patient était encéphalopathe à l'entrée, nous attendions la résolution des symptômes neurologiques pour débiter l'inclusion.

- La prise d'un traitement substitutif en vitamine D dans les six mois précédant l'inclusion.

- Pour les patients non infectés, ils ne pouvaient pas être inclus s'ils avaient présenté une infection dans les trois mois précédents.

- la présence d'une insuffisance rénale chronique.

Pour chaque patient, une feuille de recueil a été élaborée (*Annexe 1*) et complétée dès le moment de l'admission. La consommation alcoolique en grammes/jour était évaluée ainsi que la consommation tabagique selon qu'elle était active, passive ou sevrée. Le motif d'hospitalisation était également recueilli.

Les paramètres cliniques relevés étaient le poids (kg), la taille (cm), la température (degré Celsius), la fréquence cardiaque (battement par minute), la tension artérielle (millimètre de Mercure), la présence d'ascite et d'encéphalopathie. L'ascite et l'encéphalopathie étaient notées sous forme de grade selon les recommandations de l'HAS en sorte de calculer le score de Child-Pugh [48].

Sur le plan biologique étaient notés le taux de prothrombine (%), de facteur V(%), urée (mmol/L), créatininémie ($\mu\text{mol/L}$), ASAT (UI/L), ALAT (UI/L), Gamma-GT (UI/L), phosphatases alcalines (UI/L), leucocytes ($/\text{mm}^3$), CRP (mg/L), phosphore (mmol/L), calcium (mmol/L), bilirubine totale et conjuguée ($\mu\text{mol/L}$), l'albumine (g/L) et les plaquettes ($/\text{mm}^3$) ainsi que les sérologies virales B, C et D.

La 25-OH-vitamine D (ng/mL) était dosée chez tous les patients à l'entrée.

Au moment de l'inclusion, les patients étaient répartis dans deux groupes différents : infectés/non infectés.

▪ **Les critères d'infection étaient cliniques :**

- Température supérieure ou égale à 38°C ou inférieure ou égale à 36°C.
- Pouls supérieur à 90 battements par minute.
- Fréquence respiratoire supérieure à 20/minute.

▪ **Ils étaient également d'ordre biologique :**

- Elévation de la CRP.
- Leucocytes supérieurs ou égaux à 12000/ inférieurs ou égaux à 4000/mm³ ou plus de 10% de formes immatures.

▪ **Enfin, ils étaient d'ordre bactériologique :**

- Hémocultures positives.
- Bactériurie $\geq 10^3$ ufc/ml et une leucocyturie $\geq 10^4$ /ml définissaient une infection urinaire.
- ECBC positifs.
- Polynucléaires neutrophiles $> 250/\text{mm}^3$ dans l'ascite signaient une infection du liquide d'ascite.
- Prélèvements cutanés positifs à la culture.

Les patients ne présentant aucun de ces critères étaient classés dans le groupe des non infectés. S'ils développaient une infection durant le mois qui suivait l'inclusion, ils étaient retirés du groupe non infectés et inclus dans le groupe des patients infectés.

2) Méthodes :

a – Dosage vitamine D :

Le sérum est collecté dans des tubes avec gel séparateur (Greiner Bio one). Les cellules étaient séparées du sérum par centrifugation. L'analyse était réalisée dans les 24

heures après les prélèvements. Le dosage de la 25-OH vitamine D Totale Liaison (Diasorin) est une technique directe compétitive par chimiluminescence. Il donne une évaluation quantitative du taux de 25-OH vitamine D et des autres métabolites hydroxylés dans le plasma ou le sérum. Deux cent cinquante microlitres sont nécessaires pour l'analyse. Les valeurs mesurables s'étendent de 4 à 150 ng/mL.

Les valeurs de références observées entre le 2,5^{ème} et 97,5^{ème} percentiles sont comprises entre 4.8 ng/mL et 52.8 ng/mL. Notre valeur seuil pour la carence est 10ng/mL, l'insuffisance s'étend de 10 à 30 ng/mL, un taux normal est défini par une 25-OH-vitamine D entre 30 et 100 ng/mL et la toxicité par un taux supérieur à 100 ng/mL.

Cette technique bénéficie aussi de plusieurs moyens pour contrôler la qualité des dosages. Il existe deux niveaux de contrôle de qualité interne (CQI) qui ont lieu deux fois par jour au moins, (cela varie en fonction du nombre de dosages effectués), et qui sont systématiques. Il est vérifié que les résultats obtenus sont bien dans une fourchette de valeurs données. Notons également, que pour chaque dosage, l'analyse est répétée environ 30 fois, pour obtenir la valeur la plus proche de la réalité. Le deuxième niveau de contrôle de qualité est externe (Evaluation Externe de la Qualité, EEQ), le DEQAS en fait partie. Il est obligatoire pour tout laboratoire d'adhérer à un programme d' EEQ. En aveugle, sont réalisés des tests qui permettent de comparer à un référentiel de dosage de 25-OH vitamine D les dosages de ce centre. Le laboratoire reçoit alors une évaluation sur la qualité de son dosage par rapport aux autres utilisateurs de la même technique (contrôles de pairs) et par rapport aux autres utilisateurs tout venant, quelle que soit la technique de dosage.

b – Evaluation de l'état nutritionnel :

L'indice de masse corporelle (IMC) des patients a été calculé. Il est souvent considéré comme moins apte à caractériser l'état nutritionnel du patient cirrhotique. La présence d'œdème ou d'ascite fausse son interprétation. Une étude a cependant montré qu'après adaptation des valeurs seuils, on retrouve une bonne corrélation entre l'IMC et l'état nutritionnel [68]. Les nouveaux seuils utilisés étaient de 22, 23 et 25 kg/m² selon que le

patient n'a pas d'ascite, a une ascite de moyenne abondance ou une ascite tendue. Les auteurs ont montré également que la paracentèse ou la mise en place d'un traitement diurétique durant l'hospitalisation ne modifiait pas le statut nutritionnel du patient avec la possibilité d'utiliser l'IMC. Ces seuils ont été utilisés pour approcher l'état de dénutrition de nos patients.

IV – Analyse statistique :

Les résultats sont présentés sous forme de médiane et leur quartile [25th-75th]. Les paramètres des deux groupes (infectés et non infectés) ont été comparés grâce au test de Mann Whitney. Le test du Chi2 a été utilisé pour comparer les valeurs qualitatives. L'analyse en régression logistique a été réalisée dans le but de déterminer les paramètres indépendants associés au risque infectieux. Tous les paramètres qui ressortaient statistiquement significatifs en analyse univariée ont été inclus dans la régression logistique sauf ceux qui étaient redondants. Du fait de l'inclusion du score de Child-Pugh dans l'analyse en régression logistique, les paramètres utilisés pour le calcul de ce score (présence d'une ascite, présence d'une encéphalopathie, bilirubine, albumine et taux de prothrombine) n'ont pas été inclus.

Les analyses de survie ont utilisé des courbes de Kaplan Meier. Ces analyses ont été faites pour comparer la survie des patients infectés et non infectés, la survie des patients en fonction de leur score de Child-Pugh et la survie des patients en fonction de la présence d'un déficit en Vitamine D avec comme valeur seuil 10ng/mL.

Résultats

1) Caractéristiques épidémiologiques générales de la population :

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques de la population

	Patients inclus n=88	Patients Infectés n=38	Patients Non infectés n=50	P
Genre (Homme/Femme)	59/29	26/12	33/17	NS
Age médian (Années)	58,5 [51,3-67]	58,5 [50,8-67,8]	58,5 [51,8-67,5]	
Indice de Masse Corporelle (kg/m ²)	24,4 [20,8-28,8]	23 [20,6-27,5]	24,8 [21,5-29,5]	NS
Alcool seul	62	25	37	
Hépatite C seule	9	7	2	
Alcool + Hépatite C	8	4	4	
Hépatite B	3	0	3	NS
NASH	2	1	1	
Auto-immune	1	1	0	
Cryptogénique	1	0	1	
Autre	2	0	2	

Quatre vingt huit patients cirrhotiques au total dont 38 infectés et 50 non infectés ont été inclus. L'âge des patients s'étendait de 33 à 89 ans. On comptait 29 femmes et 59 hommes soit respectivement 34% et 66% des patients. Quarante deux étaient fumeurs (47,7%).

La grande majorité (70 patients soit 79,5%) souffrait d'une cirrhose d'origine alcoolique. La deuxième cause par ordre de fréquence était l'hépatite C avec 17 patients soit 19,3% des patients. La cause mixte infection hépatite C et alcool représentait quant à elle 9,1% des patients soit 8 patients au total. Dans une moindre proportion nous observons 3 patients

atteints d'hépatite B (4,54%), 2 NASH, 2 cirrhoses biliaires primitives (2,27%), 1 cryptogénique, 1 auto-immune (1,14%), (Tableau 1).

Vingt patients étaient Child A (22,72%), 30 étaient Child B (34,1%) et 39 étaient Child C (43,3%). Les patients dans le groupe infectés avaient un score de Child-Pugh significativement plus élevé que les patients du groupe non infecté. Les patients du groupe infecté présentaient plus d'ascite. Il n'y avait en revanche pas de différence sur l'encéphalopathie.

2) Comparaisons entre le groupe des patients infectés et non infectés :

a – Les motifs d'hospitalisation et bactériologie :

Le motif d'hospitalisation pour les patients infectés était le sepsis pour 12 d'entre eux, 7 décompensations oedémato-ascitiques, 4 hépatites alcooliques aiguës, 3 bilans de pré-greffe hépatique, 2 encéphalopathies, 2 altérations de l'état général, 2 hospitalisations pour sevrage alcoolique, 1 détresse respiratoire, 1 épistaxis, 1 rupture de varices œsophagiennes, 1 pose de TIPS, 1 insuffisance hépatocellulaire grave, 1 chimio-embolisation.

Pour les patients non infectés, on notait 9 décompensations oedémato-ascitiques, 8 hémorragies digestives, 6 sevrages éthyliques, 6 traitements locaux de carcinome hépatocellulaire (radiofréquences, chimioembolisations), 5 bilans de pré-greffe hépatique, 3 bilans d'anémie, 3 ligatures de varices œsophagiennes programmées, 2 poses de TIPS, 2 hépatites alcooliques aiguës, 2 carcinomes hépatocellulaires hémorragiques, 1 découverte de carcinome hépatocellulaire sur ictère, 1 bilan de chute, 1 bilan nutritionnel, 1 bilan de douleur abdominale.

L'identification du germe responsable était faite pour 30 patients soit 78,9% des cas (*Figure 4*). Des bacilles Gram négatif étaient retrouvés dans 14 cas soit 36,8%. Dans 4 cas, il s'agissait d'un *Escherichia coli* soit 10,5% des patients infectés, 2 *Entérobacter Cloaque*, 1 *Pseudomonas Aeroginosa*, 1 *Klebsielle*. Des cocci Gram positif étaient responsables dans

13 des cas soit 33,33%. On retrouvait deux cas de *Clostridium Difficile*. Enfin, un cas de *Listériose* était décrit. Deux patients souffraient d'une double infection à bacille Gram négatif et cocci Gram positif (pneumonie et ostéite).

Cinq cas sont restés sans culture positive. Enfin pour trois patients seule la famille de germes était retrouvée sans identification précise.

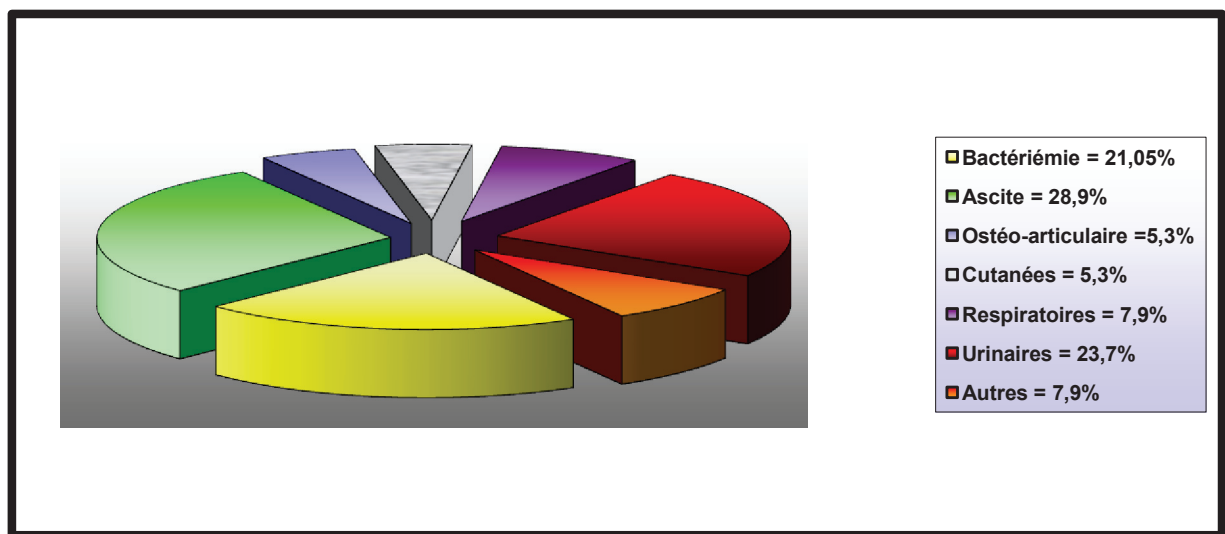


Figure 4 : Répartition des sites infectieux dans notre population.

b – Comparaisons des paramètres clinico-biologiques autres que la 25-OH vitamine D entre les deux groupes. (Tableau 1 et 2) :

Epidémiologie (Tableau 1) : les deux groupes étaient comparables sur le genre, l'âge et les causes de cirrhose.

Tableau 2 : Comparaison des données clinico-biologiques entre le groupe des patients infectés et les non infectés.

Variable [médiane, 25th-75th interquartile range]	Patients infectés (n=38)	Patients non infectés (n=50)	Valeur de p
Fréquence cardiaque (/mn)	80 [70-100]	75 [60-80]	0,004
Température (°C)	37,5 [37-38,2]	37 [36,8-37,3]	0,002
ASAT (U/l)	92,5 [55-143]	53,5 [36-87,3]	0,013
ALAT (U/l)	54,5 [28-80]	34,5 [23-55]	0,04
GGT (U/l)	97 [33-197,5]	104 [63-197,5]	NS
Bilirubine totale (μmol/l)	84,5 [28,5-177,8]	19 [10,5-35,8]	0,000006
Albumine (g/l)	27 [22,8-31]	30 [28-37]	0,001
Calcémie (mmol/l)	2,2 [2,04-2,34]	2,2 [2,15-2,3]	NS
Phosphatémie (mmol/l)	0,9 [0,82-1,1]	1 [0,87-1,1]	NS
Créatininémie (μmol/l)	68 [49,8-100,5]	64,5 [54,5-87]	NS
Taux de prothrombine (%)	45,5 [33,3-58,3]	68 [54,5-87]	0,000002
Facteur V (%)	48,5 [37-66,5]	74 [53,8-100]	0,008
Leucocytes (/mm ³)	7700 [5525-10175]	5400 [4000-7850]	0,008
CRP (mg/l)	27,3 [12,7-52]	8,4 [2,1-14,1]	0,00002
25-OH Vitamine D (ng/mL)	6,6 [4,8-11,9]	11,2 [6,0-17,0]	0,01
Child A/B/C (n)	0/10/28	20/20/10	<0,0000001
Child (points)	11 [9-13]	7 [5-9]	<0,0000001

ASAT: Aspartate-amino-transferase; ALAT: Alanine amino-transferase; GGT: Gamma-Glutamyl-Transpeptidase; CRP: Protéine C réactive; NS: non significatif. Les valeurs quantitatives ont été comparées avec le test de Mann-Whitney., * comparaisons utilisant le test du Chi².

Clinique : Les poids médians étaient similaires dans les deux groupes sans différence significative (70 vs 72 kg), (Tableau 2). La fréquence cardiaque était plus élevée de façon significative dans le groupe infecté, 80 battements par minutes (bpm) [80-90] contre 75 bpm [70-80] dans le groupe non infecté. De même pour la température qui était significativement plus élevée chez les patients infectés : 37,5°C [37,2-38] contre 37°C chez les patients non infectés [37-37,2].

Le score médian pour l'ascite et l'encéphalopathie était respectivement de 2 et de 1.

Aucune différence significative entre l'indice de masse corporelle des patients infectés (IMC=23) et non infectés (IMC=24,8 kg/m²) n'a été retrouvée en analyse univariée, (*Tableau 1*). La répartition des patients selon les seuils d'IMC proposés par Campillo et al. (22, 23, 25 kg/m²) était similaire entre les patients infectés et non infectés ($p=NS$) [68],[69].

Les patients infectés avaient une CRP, des ASAT, des ALAT, un Facteur V statistiquement plus élevés que les patients non infectés.

De même, le score de Child-Pugh (ainsi que chacun des paramètres biologiques le définissant pris indépendamment) était plus élevé chez les patients infectés ($p<0,0000001$).

En revanche, il n'y avait pas de différence pour le phosphore, le calcium et la créatininémie et les Gamma-GT.

c – La 25-OH Vitamine D :

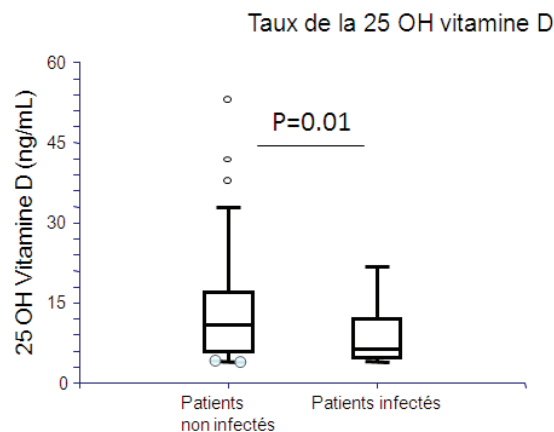


Figure 5 : Taux de 25-OH vitamine D dans le groupe infectés et non infectés.

La valeur médiane de la 25-OH vitamine D était de 8,8 [5,3-14,1] ng/mL pour tous les patients confondus. Cinquante sept pour cent étaient en dessous de 10 ng/mL. La valeur médiane de la 25-OH vitamine D était significativement plus basse dans le groupe des

patients infectés par rapport à celle des patients non infectés (6,6 ng/mL [5,3-8,4] vs 11,35 ng/mL [8,7-13,8] $p=0,01$) (Figure 5).

Le taux de 25-OH vitamine D était influencé par la saisonnalité. Son taux était plus élevé lorsque le dosage était réalisé en période été/automne (11,15 [7,8-16,2] ng/mL) que durant la période hiver/printemps (6,1 [4,5-12,7] ng/mL), $p=0,001$. La répartition dans les deux groupes (infectés et non infectés) entre les périodes de dosage était identique. De même, le niveau de sévérité de l'insuffisance hépato-cellulaire des patients était réparti de façon homogène entre les différentes saisons (prélèvements faits durant la période été/automne : 50% pour les patients Child A, 40% pour Child B, 52.6% pour Child C patients, p non significatif).

Si l'on regarde les résultats en fonction du score de Child-Pugh, on constate que le taux de vitamine D n'était pas statistiquement différent chez les patients Child B et C. Cependant, on notait un taux de vitamine D significativement plus élevé chez les patients Child A par rapport aux patients Child B et Child C (figure 6).

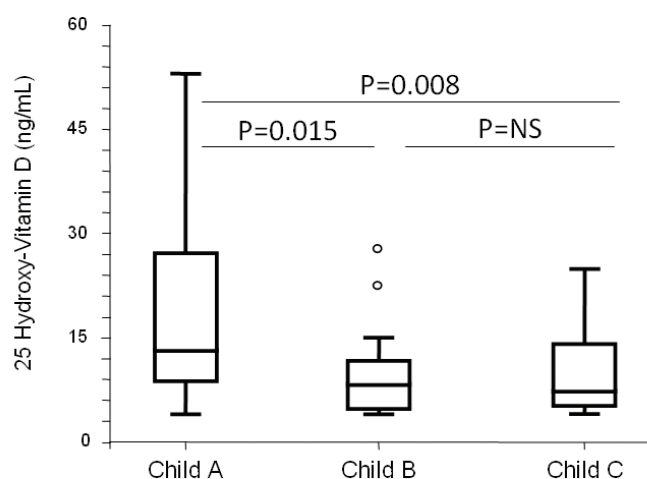


Figure 6 : Taux de vitamine D selon le score de Child-Pugh.

L'analyse en régression logistique était réalisée pour déterminer quels paramètres étaient des facteurs de risque indépendants d'infection chez les patients cirrhotiques. Les facteurs significatifs en univariée étaient inclus dans le modèle de régression logistique. En analyse multivariée, le score de Child-Pugh élevé (OR=2,23 [1,45-3,4], p=0,0002) et un taux de vitamine D bas (OR=0.85 [0.74-0.98], p=0.039) étaient les deux paramètres qui restaient associés de façon indépendante au risque infectieux chez le patient cirrhotique dans un modèle qui incluait également l'ALAT, l'ASAT... (Tableau 4).

Tableau 4 : Analyse en régression logistique des facteurs prédictifs des infections chez le patient cirrhotique.

	OR	95%CI	P
ALAT	1,01	0,99-1,03	NS
ASAT	0,99	0,98-1,01	NS
Child	2,23	1,45-3,4	0,0002
CRP	1,02	0,99-1,04	NS
Fréquence cardiaque	1,02	0,97-1,07	NS
Leucocytes	1,00	0,99-1,00	NS
température	1,34	0,55-3,28	NS
25-OH vitamin D	0,85	0,74-0,98	0,039

AST: Aspartate amino transferase; NS : Non significatif; CRP: Protéine C Réactive. Model R²=0.5

3) La survie :

Courbes de survie selon la présence d'une infection

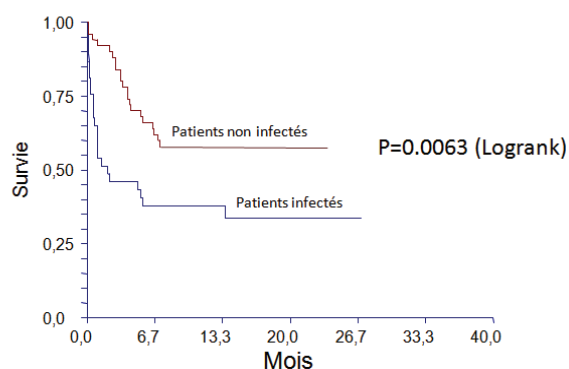


Figure 7 : Courbe de survie en fonction de la survenue d'une infection

La survie était statistiquement plus basse après une infection chez le patient cirrhotique ($p=0,0063$), (Figure 7). De même qu'elle était plus basse chez les patients dont le score Child-Pugh est B ou C ($p=0,049$), (Figure 8). En revanche, on ne notait pas de différence selon que le taux de vitamine D soit haut ou bas (Figure 9) (Logrank $p=0.34$).

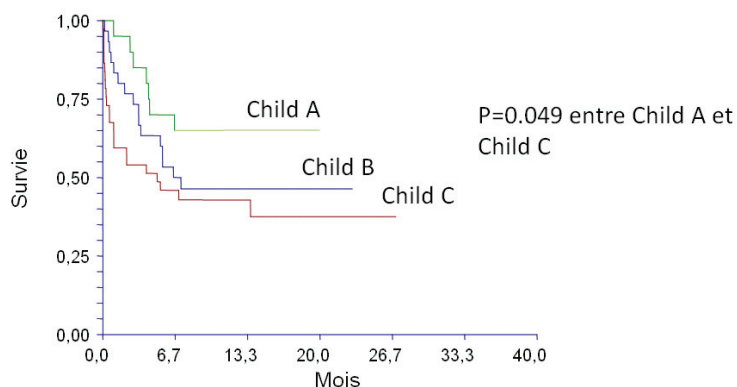


Figure 8 : Courbe de survie en fonction du score de Child-Pugh.

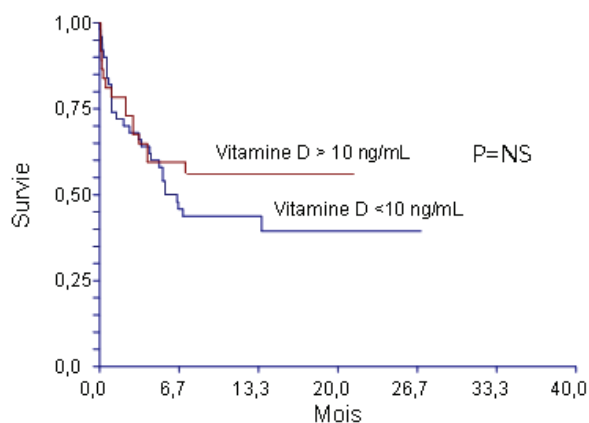


Figure 9 : Courbe de survie en fonction du taux de 25-OH vitamine D.

Discussion

Cette étude est la première à établir un lien entre la carence en vitamine D et le risque infectieux chez les patients cirrhotiques. Le taux de 25-OH Vitamine D était significativement plus bas dans le groupe des patients cirrhotiques infectés et ceci de façon indépendante du score de Child-Pugh qui est un facteur de risque important d'infection.

Le premier point fort de notre étude est quelle est **prospective**. Pour chaque patient, les données clinico-biologiques ont été recueillies dès l'entrée minimisant ainsi le nombre de données manquantes. La vitamine D était dosée systématiquement dans le bilan initial. Le fait que le mode d'inclusion soit prospectif nous a également permis d'obtenir un grand nombre de documentation bactérienne. Les bilans bactériologiques étaient examinés une seconde fois plus de quinze jours après leur réalisation pour ne pas omettre la pousse tardive de certaines bactéries. Nous avons la localisation de l'infection pour la totalité de nos patients infectés et le germe incriminé pour 30 d'entre eux soit 78,9%. Nous avons vérifié que les patients du groupe non infecté n'avaient pas eu d'infections dans les 2 mois précédant l'inclusion ou dans le mois qui suivait. Dans le cas inverse, le patient était positionné dans le groupe infecté.

Deuxièmement, les caractéristiques épidémiologiques de notre population sont en accord avec les données de la littérature ; **la cohorte de nos patients est bien représentative des patients cirrhotiques hospitalisés** [50],[70]. L'alcool est l'étiologie la plus représentée (79,5%), suivie par le virus C (10%) et B (4,54%). Ces chiffres sont similaires à ceux référencés par l'HAS [71],[48]. Le sex-ratio était de 2 hommes pour 1 femme. Ces données sont corroborées par des études de cohortes réalisées en Europe. Deux études réalisées dans les années 1990 en Grande Bretagne montrent des chiffres similaires [72],[73]. Dans notre étude, le sex-ratio restait de 2/1 indépendamment du groupe des patients infectés ou non infectés. Là encore, ces chiffres ne différaient pas des données bibliographiques [74]. L'Age **médian de 60 ans était** également similaire aux autres études.

[72],[73],[75]. Enfin, notre population comptait 38 patients infectés sur les 88 soit 43,2%. Selon les séries, on retrouve un taux d'infections chez les patients hospitalisés allant de 20 à 60% [51],[76],[77],[78]. Le type d'infection et la population bactérienne dans notre étude était similaires à ceux retrouvés dans la littérature [77]. Des bacilles Gram négatif étaient retrouvés dans 36,8% des cas, et les cocci Gram positif dans 33,33%. Les séries rapportent des proportions d'infections du liquide d'ascite à 25%, d'infections urinaires à 20% et d'infections pulmonaires à environ 15% [76],[79]. L'étude de Bajaj et al, portant sur 207 patients retrouvait elle aussi des chiffres similaires, en accord avec les nôtres : 25% d'infections urinaires et d'infections du liquide d'ascite. Huit pour cent étaient des infections pulmonaires et 5% de *Clostridium difficile* [70]. Notre documentation bactérienne était supérieure à celle retrouvée dans la littérature : 50 et 72% [50],[70],[74],[77]. Comme attendu [55],[73], le score moyen de Child-Pugh est plus élevé chez les patients infectés (11 vs 7 $p<0,0000001$).

Un autre point fort de notre travail est son **originalité**. Parmi les nombreuses actions de la vitamine D, son rôle de stimulation des défenses innées et de modulation du système immunitaire spécifique pourrait favoriser la résolution des infections virales et mycobactériennes. Cependant, son rôle potentiel dans la prévention ou la guérison des autres infections bactériennes est peu connu. Les études manquent dans ce domaine et notamment chez les patients cirrhotiques qui souffrent d'un déficit en vitamine D encore plus marqué et chez qui l'infection représente un tournant dans la maladie. Récemment, le déficit en vitamine D ($< 10\text{ng/mL}$) a été associé à une augmentation significative de la mortalité dans une population de patient alcoolique comprenant 80% de patients cirrhotiques [17].

Les raisons de cette association ne sont pas connues. A ce jour peu d'équipes ont étudié le lien entre le taux de vitamine D sérique dans la survenue d'infection bactérienne chez le cirrhotique. Curieusement, il n'a pas été retrouvé de différence de niveau de vitamine D chez des patients avec et sans infections de liquide d'ascite [17],[80].

La fiabilité du **dosage de la vitamine D** a été fortement controversée de part le nombre de techniques différentes, la mauvaise corrélation des résultats pour une même méthode,

pour un groupe de patients et enfin la variabilité intra-individuelle entre deux techniques de dosage. Certaines techniques présentent des interférences surestimant les résultats par manque de spécificité alors que d'autres les sous-estimeraient par manque de sensibilité. Selon le *Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine* (JCTLM), il n'existe pas à ce jour de méthode de référence pour doser la 25-OH vitamine D3 et la 25-OH vitamine D2, ce qui rend difficile la standardisation des méthodes et la comparaison des techniques entre elles. Toutefois, le *National Institute of Standards and Technology* (NIST) a développé une technique de spectrométrie de masse en tandem couplée à une chromatographie en phase liquide à partir de laquelle il propose un matériau de référence (SRM 972) présentant des valeurs certifiées de 25-OH vitamine D2, 25(OH)D3 et 3-epi-25-OH vitamine D (épimère de la vitamine D). Mais cette technique de part sa complexité de réalisation ne peut pas être utilisée en routine. Selon l'HAS, Le développement d'une technique de référence et des efforts de standardisation des méthodes de dosage sont attendus pour améliorer la définition et la prise en charge de l'hypovitaminose D [45].

Dans notre étude, nous nous sommes affranchis des variabilités inter-centres pour une même technique du fait que tous les dosages ont été réalisés par le même laboratoire en utilisant la technique fiable de chimiluminescence. De plus des programmes de contrôle de qualité interne et externe sont régulièrement effectués limitant les écarts-types.

Plusieurs études phares étudiant le taux de vitamine D chez le cirrhotique ont utilisé cette technique [17] permettant une comparabilité des résultats.

Enfin, certaines difficultés rencontrées du fait du schéma de l'étude ont pu être maîtrisées, comme les facteurs de risques indépendants d'infections. **L'état nutritionnel** de nos patients par exemple. La dénutrition est un problème qui touche particulièrement la population des patients cirrhotiques. Elle est également un facteur de risque indépendant d'infection [51],[81], car elle engendre la diminution quantitative et qualitative des cellules de l'immunité [82],[83]. On observe une leucopénie avec une diminution du ratio CD4/CD8. Les cellules telles que les lymphocytes T sont plus immatures. Les capacités de phagocytose et de réponse aux anticorps sont altérées, de même que les capacités de présentation

d'antigènes. Le deuxième aspect de la dénutrition est qu'elle est pourvoyeuse de carence en vitamine D. Cependant, l'apport de cette hormone par l'alimentation est faible. Dans nos régions, le rôle joué par l'alimentation serait seulement d'environ 10% voire même inférieur [3], limitant ainsi l'ampleur du biais. La source principale de 25-OH vitamine D est la synthèse cutanée, ce qui est bien représenté par le facteur de saisonnalité dans notre cohorte. Les patients prélevés dans la période été-automne avaient des taux de 25-OH vitamine D plus élevés que ceux prélevés durant la période hiver-automne (6,1 vs 11 ng/mL $p=0,001$).

L'évaluation de l'état nutritionnel de nos patients cirrhotiques selon Campillo et al était similaire dans les deux groupes. De nombreux autres facteurs de risques interviennent dans le taux circulant de vitamine D : sexe, âge, pigmentation de la peau, type vestimentaire, latitudes et exposition solaire, l'utilisation de crème solaire [20],[84]. **L'altération de la fonction rénale** [19] aurait également pu représenter une limite, le rein étant le lieu de la deuxième hydroxylation qui transforme la vitamine D en sa forme active : la 1,25-Dihydroxyvitamine D. Mais tous les patients ayant une insuffisance rénale chronique étaient exclus de l'étude.

L'intérêt médical de l'évaluation du statut vitaminique D est de pouvoir réaliser une supplémentation chez les patients carencés. En France, on note toutes spécialités confondues plus de 6 millions de dosages annuels de la vitamine D (les médecins généralistes étant les plus grands prescripteurs) [45]. Les notions d'insuffisance ($<30\text{ng/mL}$) et de carence ($<10\text{ng/mL}$) ont été élaborées vis-à-vis du métabolisme phosphocalcique et les recommandations actuelles sur la supplémentation ont été décrites pour la prévention de l'ostéoporose. De nouvelles recommandations méritent d'être définies pour les autres champs d'action de la vitamine D [4]. En 2006, paraît dans American Journal of Nutrition une étude qui suggère que le taux acceptable est de 30 ng/mL et que le taux optimal se situerait entre 36 et 40 ng/mL. Les pathologies étudiées étaient les complications ostéo-articulaires, le cancer du colon et l'odontologie mais il n'y avait pas de données sur les risques infectieux [85]. Une étude réalisée chez des hommes jeunes carencés sans comorbidité vivants en

Amérique du Nord montre qu'une supplémentation quotidienne n'est efficace que pour une dose de 4000 à 5000 UI/jour de vitamine D3 [86]. En deçà, l'élévation de la 25-OH Vitamine D n'était pas substantielle.

Dans le cadre de la prévention et de la guérison des infections respiratoires, les études prospectives évaluant l'intérêt de la supplémentation étaient discordantes [1],[87]. Une étude Finlandaise ne montrait pas de différence significative de survenue d'infection du tractus respiratoire selon que les sujets étaient supplémentés ou non. Cependant, il s'agissait d'hommes jeunes avec un taux de départ moyen de Vitamine D de 30ng/mL, supplémentés avec 400 UI/J [18]. Une autre étude parut dans JAMA en 2012 ne montrait pas non plus d'incidence de la supplémentation en vitamine D sur la survenue d'infections respiratoires hautes ou dans leur gravité. Là encore, les sujets étaient des patients jeunes avec un taux de base de 25-OH vitamine D à 29ng/mL [88]. Une étude japonaise montre, en revanche, un risque significativement plus faible de développer une infection à Influenza A chez les enfants scolarisés supplémentés versus ceux non supplémentés [89]. Les résultats sont donc discordants sur qui, quand et comment supplémenter [1]. Il en est de même pour la tuberculose et l'hépatite C [1],[90].

Pour les patients cirrhotiques, une supplémentation est recommandée dans la prévention de l'évolution de la fibrose, des complications ostéo-articulaires et dans la réponse aux traitements anti-viraux. L'EASL (European Association for the Study of Liver) propose une supplémentation d'environ 400 à 800 UI par jour dans les pathologies cholestatiques [91] sans qu'aucune étude n'ait prouvés ces effets. Certaines études réalisées dans cette population montraient tout de même une bonne réponse de la supplémentation orale. L'élévation était d'autant plus importante que le taux initial était bas : 41% chez les patients insuffisants et 141% chez les carencés [92]. Le score de Child-Pugh élevé était prédictif d'une plus mauvaise réponse au traitement et la Vitamine D3 semblait plus efficace que la vitamine D2 [66]. Mais l'effet de cette supplémentation n'est pas étudié sur la prévention des risques infectieux. Des essais thérapeutiques devront donc être menés pour évaluer l'effet d'une supplémentation sur la mortalité et la survenue d'infections.

Conclusion

Notre étude montre un lien entre un taux abaissé de vitamine D et la présence d'une infection chez le patient cirrhotique hospitalisé indépendamment du score de Child-Pugh. L'infection dans cette population est un évènement pourvoyeur d'une mortalité élevée et représente un tournant dans la maladie au même rang que l'hémorragie digestive et le carcinome hépatocellulaire. Nous avons peu de moyens pour prévenir les infections. Les marges d'actions sont limitées à l'antibioprophylaxie dans l'hémorragie digestive ou lorsque le taux d'albumine est bas dans l'ascite. Le dosage de la vitamine D permettrait d'évaluer de façon simple et reproductible le risque infectieux. Le dépistage de l'insuffisance ($<30\text{ng/mL}$) et la carence ($<10\text{ng/mL}$) en vitamine D chez les patients cirrhotiques devrait être systématique. La mise en place d'un traitement substitutif et son évaluation en terme d'amélioration de la morbidité et de la mortalité des patients cirrhotiques sont probablement nécessaires par la réalisation d'essais clinique.

Bibliographie

1. Yamshchikov, A.V., et al., Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract.*, 2009. **15**(5): p. 438-49. doi: 10.4158/EP09101.0RR.
2. Wagner, C.L., S.N. Taylor, and B.W. Hollis, Does vitamin D make the world go 'round'? *Breastfeed Med.*, 2008. **3**(4): p. 239-50. doi: 10.1089/bfm.2008.9984.
3. Lapillonne, A., Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. Rapport, conclusions et recommandations. 2012.
4. Norman, A.W., From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.*, 2008. **88**(2): p. 491S-499S.
5. Prentice, A., G.R. Goldberg, and I. Schoenmakers, Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr.*, 2008. **88**(2): p. 500S-506S.
6. Prentice, A., Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev.*, 2008. **66**(10 Suppl 2): p. S153-64. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00100.x.
7. Holick, M.F., Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.*, 2007. **357**(3): p. 266-81.
8. Ersfeld, D.L., et al., Analytical and clinical validation of the 25 OH vitamin D assay for the LIAISON automated analyzer. *Clin Biochem.*, 2004. **37**(10): p. 867-74.
9. Baeke, F., et al., Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.*, 2010. **10**(4): p. 482-96. doi: 10.1016/j.coph.2010.04.001. Epub 2010 Apr 27.
10. Thacher, T.D. and B.L. Clarke, Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.*, 2011. **86**(1): p. 50-60. doi: 10.4065/mcp.2010.0567.
11. Vieth, R., Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.*, 1999. **69**(5): p. 842-56.
12. Binkley, N., et al., Current status of clinical 25-hydroxyvitamin D measurement: an assessment of between-laboratory agreement. *Clin Chim Acta.*, 2010. **411**(23-24): p. 1976-82. doi: 10.1016/j.cca.2010.08.018. Epub 2010 Aug 14.
13. Bianchi, S., et al., Preanalytical, analytical (DiaSorin LIAISON) and clinical variables potentially affecting the 25-OH vitamin D estimation. *Clin Biochem.*, 2012. **45**(18): p. 1652-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.08.003. Epub 2012 Aug 11.
14. Moon, H.W., et al., Comparison of four current 25-hydroxyvitamin D assays. *Clin Biochem.*, 2012. **45**(4-5): p. 326-30. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.12.025. Epub 2012 Jan 8.
15. Wallace, A.M., et al., Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids.*, 2010. **75**(7): p. 477-88. doi: 10.1016/j.steroids.2010.02.012. Epub 2010 Feb 24.
16. van den Ouweland, J.M., et al., Measurement of 25-OH-vitamin D in human serum using liquid chromatography tandem-mass spectrometry with comparison to radioimmunoassay and automated immunoassay. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*, 2010. **878**(15-16): p. 1163-8. doi: 10.1016/j.jchromb.2010.03.035. Epub 2010 Mar 25.
17. Trepo, E., et al., Marked 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*, 2013. **1**(13): p. 00203-1.
18. Laaksi, I., et al., Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *J Infect Dis.*, 2010. **202**(5): p. 809-14. doi: 10.1086/654881.
19. Thomas, M.K., et al., Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med.*, 1998. **338**(12): p. 777-83.
20. Arabi, A., R. El Rassi, and G. El-Hajj Fuleihan, Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factors and outcomes. *Nat Rev Endocrinol.*, 2010. **6**(10): p. 550-61. doi: 10.1038/nrendo.2010.146.

21. Afssaps, *Recommandations à destination des biologistes concernant la spécificité des dosages de vitamine D*. 2009.
22. Zuniga, S., et al., Vitamin D and the vitamin D receptor in liver pathophysiology. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.*, 2011. **35**(4): p. 295-302. doi: 10.1016/j.clinre.2011.02.003. Epub 2011 Mar 26.
23. Ramanathan, B., et al., Cathelicidins: microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity. *Microbes Infect.*, 2002. **4**(3): p. 361-72.
24. JOEL J. HEIDELBAUGH, M.D., and MICHAEL BRUDERLY, M.D., *Cirrhosis and Chronic Liver Failure : Part I. Diagnosis and Evaluation*. American academy of family physicians, 2006. **74**: p. 756-762.
25. Hughes, D.A. and R. Norton, Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol.*, 2009. **158**(1): p. 20-5. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04001.x.
26. Bodnar, L.M., M.A. Krohn, and H.N. Simhan, Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr.*, 2009. **139**(6): p. 1157-61. doi: 10.3945/jn.108.103168. Epub 2009 Apr 8.
27. Clark, P.J., et al., Hepatitis C virus selectively perturbs the distal cholesterol synthesis pathway in a genotype-specific manner. *Hepatology.*, 2012. **56**(1): p. 49-56. doi: 10.1002/hep.25631. Epub 2012 Jun 5.
28. Rahman, A.H. and A.D. Branch, Vitamin D for your patients with chronic hepatitis C? *J Hepatol.*, 2013. **58**(1): p. 184-9. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.026. Epub 2012 Aug 4.
29. Kitson, M.T. and S.K. Roberts, D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol.*, 2012. **57**(4): p. 897-909. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.033. Epub 2012 May 23.
30. Abu-Mouch, S., et al., Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naïve patients. *World J Gastroenterol.*, 2011. **17**(47): p. 5184-90. doi: 10.3748/wjg.v17.i47.5184.
31. Viard, J.P., et al., Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *Aids.*, 2011. **25**(10): p. 1305-15. doi: 10.1097/QAD.0b013e328347f6f7.
32. Villamor, E., A potential role for vitamin D on HIV infection? *Nutr Rev.*, 2006. **64**(5 Pt 1): p. 226-33.
33. Gombart, A.F., The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol.*, 2009. **4**(9): p. 1151-65. doi: 10.2217/fmb.09.87.
34. Hypponen, E., et al., Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.*, 2001. **358**(9292): p. 1500-3.
35. Giulietti, A., et al., Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. *Diabetologia.*, 2004. **47**(3): p. 451-62. Epub 2004 Jan 31.
36. Munger, K.L., et al., Preclinical serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of type 1 diabetes in a cohort of US military personnel. *Am J Epidemiol.*, 2013. **177**(5): p. 411-9. doi: 10.1093/aje/kws243. Epub 2013 Feb 3.
37. Forouhi, N.G., et al., Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia.*, 2012. **55**(8): p. 2173-82. doi: 10.1007/s00125-012-2544-y. Epub 2012 Apr 15.
38. Zittermann, A., J.F. Gummert, and J. Borgermann, Vitamin D deficiency and mortality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*, 2009. **12**(6): p. 634-9. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283310767.
39. Lee, P., J.A. Eisman, and J.R. Center, Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med.*, 2009. **360**(18): p. 1912-4. doi: 10.1056/NEJMc0809996.
40. Bjelakovic, G., et al., Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2011(7): p. CD007470. doi: 10.1002/14651858.CD007470.pub2.

41. Rejnmark, L., et al., Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2012. **97**(8): p. 2670-81. doi: 10.1210/jc.2011-3328. Epub 2012 May 17.
42. Putz-Bankuti, C., et al., Association of 25-hydroxyvitamin D levels with liver dysfunction and mortality in chronic liver disease. *Liver Int.*, 2012. **32**(5): p. 845-51. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02735.x. Epub 2012 Jan 4.
43. Targher, G., et al., Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 2007. **17**(7): p. 517-24. Epub 2006 Aug 22.
44. Barchetta, I., et al., Liver vitamin D receptor, CYP2R1, and CYP27A1 expression: relationship with liver histology and vitamin D3 levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis or hepatitis C virus. *Hepatology.*, 2012. **56**(6): p. 2180-7. doi: 10.1002/hep.25930.
45. HAS, S.d.é.d.a.p., *Utilité clinique du dosage de la vitamine D.* . 2013.
46. Dawson-Hughes, B., et al., IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.*, 2010. **21**(7): p. 1151-4. doi: 10.1007/s00198-010-1285-3. Epub 2010 Apr 27.
47. MARTIN, A., *Apports nutritionnels conseillés pour la population française.* 2009: LAVOISIER.
48. HAS, *Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée.* Décembre 2006.
49. Blachier Martin, E., *The burden of liver disease in Europe.* 2013.
50. Fernandez, J. and T. Gustot, Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol.*, 2012. **56**(Suppl 1): p. S1-12. doi: 10.1016/S0168-8278(12)60002-6.
51. PATERON, D., *Infections bactériennes sévères du cirrhotique. réan. urg.* . Vol. 4. 1995. 593-602.
52. Arvaniti, V., et al., Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.*, 2010. **139**(4): p. 1246-56, 1256.e1-5. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.019. Epub 2010 Jun 14.
53. Gines, P., et al., Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology.*, 1987. **7**(1): p. 122-8.
54. Adams, H.G. and C. Jordan, Infections in the alcoholic. *Med Clin North Am.*, 1984. **68**(1): p. 179-200.
55. Wiest, R., A. Krag, and A. Gerbes, Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut.*, 2012. **61**(2): p. 297-310. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300779. Epub 2011 Dec 6.
56. Lata, J., O. Stiburek, and M. Kopacova, Spontaneous bacterial peritonitis: a severe complication of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.*, 2009. **15**(44): p. 5505-10.
57. Chen, S.Y., et al., Impact of liver cirrhosis on mortality in patients with community-acquired bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis.*, 2009. **64**(2): p. 124-30. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.008. Epub 2009 Mar 21.
58. Huang, C.H., et al., Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients non-prophylactically treated with norfloxacin: serum albumin as an easy but reliable predictive factor. *Liver Int.*, 2011. **31**(2): p. 184-91. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02377.x. Epub 2010 Dec 8.
59. Gomez, F., P. Ruiz, and A.D. Schreiber, Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med.*, 1994. **331**(17): p. 1122-8.
60. Tritto, G., et al., Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis. *J Hepatol.*, 2011. **55**(3): p. 574-81. doi: 10.1016/j.jhep.2010.11.034. Epub 2011 Jan 12.
61. Laso, F.J., et al., Decreased natural killer cytotoxic activity in chronic alcoholism is associated with alcohol liver disease but not active ethanol consumption. *Hepatology.*, 1997. **25**(5): p. 1096-100.

62. Silvain, C., Innate immunity, Toll like receptors and cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol.*, 2005. **29**(4): p. 480-1.
63. Tsiaousi, E.T., et al., Malnutrition in end stage liver disease: recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol.*, 2008. **23**(4): p. 527-33. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05369.x.
64. Campillo, B., J.P. Richardet, and P.N. Bories, Enteral nutrition in severely malnourished and anorectic cirrhotic patients in clinical practice. *Gastroenterol Clin Biol.*, 2005. **29**(6-7): p. 645-51.
65. Campillo, B., et al., Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. *Nutrition.*, 2003. **19**(6): p. 515-21.
66. Malham, M., et al., The effect of a single oral megadose of vitamin D provided as either ergocalciferol (D(2)) or cholecalciferol (D(3)) in alcoholic liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 2012. **24**(2): p. 172-8. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834d1755.
67. Stokes, C.S., et al., Vitamin D in chronic liver disease. *Liver Int.*, 2013. **33**(3): p. 338-52. doi: 10.1111/liv.12106.
68. Campillo, B., J.P. Richardet, and P.N. Bories, Validation of body mass index for the diagnosis of malnutrition in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol.*, 2006. **30**(10): p. 1137-43.
69. Campillo, B., et al., Value of body mass index in the detection of severe malnutrition: influence of the pathology and changes in anthropometric parameters. *Clin Nutr.*, 2004. **23**(4): p. 551-9.
70. Bajaj, J.S., et al., Second infections independently increase mortality in hospitalized patients with cirrhosis: the North American consortium for the study of end-stage liver disease (NACSELD) experience. *Hepatology.*, 2012. **56**(6): p. 2328-35. doi: 10.1002/hep.25947.
71. Heidelbaugh, J.J. and M. Bruderly, Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician.*, 2006. **74**(5): p. 756-62.
72. Fleming, K.M., et al., Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992-2001: a general population-based study. *J Hepatol.*, 2008. **49**(5): p. 732-8. doi: 10.1016/j.jhep.2008.05.023. Epub 2008 Jun 25.
73. Fleming, K.M., et al., All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. *Liver Int.*, 2012. **32**(1): p. 79-84. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02517.x. Epub 2011 Apr 6.
74. Borzio, M., et al., Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis.*, 2001. **33**(1): p. 41-8.
75. Saunders, J.B., et al., A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981. **282**(6260): p. 263-6.
76. Garcia-Tsao, G., Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. *J Hepatol.*, 2005. **42 Suppl**(1): p. S85-92. Epub 2005 Jan 18.
77. Fernandez, J., et al., Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology.*, 2002. **35**(1): p. 140-8.
78. Navasa, M., Bacterial infections in patients with cirrhosis: reasons, comments and suggestions. *Dig Liver Dis.*, 2001. **33**(1): p. 9-12.
79. Ghassemi, S. and G. Garcia-Tsao, Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, 2007. **21**(1): p. 77-93.
80. Zhang, C., et al., Vitamin D status and expression of vitamin D receptor and LL-37 in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci.*, 2012. **57**(1): p. 182-8. doi: 10.1007/s10620-011-1824-6. Epub 2011 Jul 14.
81. Merli, M., O. Riggio, and L. Dally, Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology.*, 1996. **23**(5): p. 1041-6.
82. Schaible, U.E. and S.H. Kaufmann, Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. *PLoS Med.*, 2007. **4**(5): p. e115.
83. CHANDRA, R.K., Nutrition and the immun system. A993.

84. Pearce, S.H. and T.D. Cheetham, *Diagnosis and management of vitamin D deficiency*. *Bmj.*, 2010. **340**:b5664.(doi): p. 10.1136/bmj.b5664.
85. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., *Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes*. *Am J Clin Nutr.*, 2006. **84**(1): p. 18-28.
86. Heaney, R.P., et al., *Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol*. *Am J Clin Nutr.*, 2003. **77**(1): p. 204-10.
87. Bergman, P., et al., *Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study*. *BMJ Open.*, 2012. **2**(6).(pii): p. e001663. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001663. Print 2012.
88. Murdoch, D.R., et al., *Effect of vitamin D3 supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults: the VIDARIS randomized controlled trial*. *Jama.*, 2012. **308**(13): p. 1333-9. doi: 10.1001/jama.2012.12505.
89. Urashima, M., et al., *Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren*. *Am J Clin Nutr.*, 2010. **91**(5): p. 1255-60. doi: 10.3945/ajcn.2009.29094. Epub 2010 Mar 10.
90. Kitson, M.T., et al., *Vitamin D status does not predict sustained virologic response or fibrosis stage in chronic hepatitis C genotype 1 infection*. *J Hepatol.*, 2013. **58**(3): p. 467-72. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.017. Epub 2012 Nov 23.
91. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases*. *J Hepatol.*, 2009. **51**(2): p. 237-67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009. Epub 2009 Jun 6.
92. Rode, A., S. Furlanos, and A. Nicoll, *Oral vitamin D replacement is effective in chronic liver disease*. *Gastroenterol Clin Biol.*, 2010. **34**(11): p. 618-20. doi: 10.1016/j.gcb.2010.07.009.

Annexe 1 :

Fiche recueil à l'inclusion des patients

ETIQUETTE PATIENT

INTERROGATOIRE :

Quantité alcool en (g/j) :

Durée alcoolisation (années) :

Tabac (paquets années) :

INFECTIONS : localisation :

germe :

atb :

CLINIQUE :

Poids (kg) :		Tour de taille (cm) :	
Taille (cm) :		Tour de hanche (cm) :	
IMC (kg/cm2) :		Fréquence cardiaque (bpm) :	
Température (°C) :		Tension artérielle (mm Hg) :	

Encéphalopathie :

Ascite :

PARACLINIQUE :

ASAT (U/L) :		BILIRUBINE TOTALE (µmol/L) :		ALBUMINE (g/L) :		PHOSPHRE :	
ALAT (U/L) :		BILIRUBINE CONJUGUEE (µmol/L) :		PLAQUETTE (/mm3) :		CALCIUM :	
GAMMA GT (U/L) :		TP (%) :		LEUCOCYTES (/mm3) :		25VITAMINE D / 1-25 :	
PHOSPHATASE ALCALINE (U/L) :		FACTEUR V (%) :		CRP (mg/L) :		PTH :	
CARNITINE LIBRE :		CARNITINE TOTALE :		UREE (mmol/L) :		Créatininémie (µmol/L) :	

CHILD PUGH :

FOGD :

PBH :

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de La Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon Devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers les Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.